2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole, deren Herstellung und Anwendung

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., *J.Histochem. Cytochem.* **1983**, *31*, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* **1992**, *356*, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, *Adv.Radiat.Biol.*, **1984**, *11*, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei eine Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, **1997**, *94*, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben : C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo.Pharmacol.* **1988**, *22*, 303) .

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblassome, Lymphome, Melanome, Mama- und Zervikalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunosuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int.J.Immunopharmacol.* **1995**, *17*, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Infammation* **1996**, *20*, 203-215; W.Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* **1995**, *15*, 171-172; C.Szabo et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **1998**, *95*, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur.J.Pharmacol.* **1998**, *342*, 67-76).

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br.J.Pharmacol.* **1997**, *121*, 1065-1074).

Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, das Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

2-Phenylbenzimidazole sind vielfach beschrieben worden. So sind in DE 38 30 060 alkylierte Derivate als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation offengelegt. In DE 35 22 230 ist ein Ester-Derivat vom 2-Phenylbenzimidazol als Inhibitor der Plättchenaggragation aufgeführt. Halogen-substituierte 2-Phenylbenzimizazole, die am Phenyl-Ring substituierte Amin-Reste tragen, sind in WO 98/06703 als MCP-1-Antagonisten beschrieben worden.

Ebenfalls sind 2-Phenyl-benzimidazole bekannt, bei denen die Benzimidazol-Gruppe durch eine Amid-Gruppe substituiert ist. 5-Amido-Derivate des 2-Phenylbenzimidazols, die am Phenyl-Ring Alkyloxy-Reste tragen, sind in WO 94/12461 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase beschrieben worden. Für analoge Derivate wurde in DE 35 46 575 (z.B. Beispiel 15) gefunden, daß diese Verbindungen positiv inotrope Effekte auslösen. Ebenfalls 4-Amido-Derivate, die in 3-Stellung ein Pyridyl-Rest tragen, sind

in WO 97/48697 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase aufgeführt.

Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazyl-4-amiden ist in J.Chem.Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307 beschrieben worden. Analoge Verbindungen, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J.Med.Chem. 1990, 33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind dagegen Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben , die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF_3, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschrieben Derivate als Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

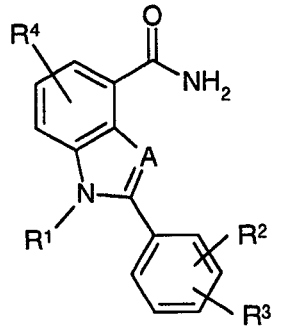
In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B: pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethysulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

Es wurde überraschender weise gefunden, daß 2-Phenyl-benzimidazole, die am Phenyl-Ring noch einen Amin-Rest tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen, die aber durch den Einbau des aliphatischen Amin-Restes eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen und dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen.

In der vorliegenden Erfindung werden neue 2-Phenylbenzimidazol- und 2-Phenylindol-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zugleich auch

ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionlösung ermöglicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole der allgemeinen Formel I:



I

worin

A N oder CH bedeutet,

R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei

R^{11} Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeutet, und

R^2 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, Nitro, CF_3, CN, $NR^{21}R^{22}$, NH-CO-R^{23}, OR^{21},wobei

R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten und

R^{23} Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R^3 $-(CH_2)_q$-$NR^{31}R^{32}$, $(CH_2)_q$-$NR^{33}R^{34}$ bedeutet, wobei q 0, 1, 2 oder 3 sein kann,

R^{31} bedeutet Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, $(CH_2)_rNR^{33}R^{34}$

R_{32} bedeutet $(CH_2)_rNR^{33}R^{34}$,

worin bei R^{31} und R^{32} unabhängig voneinander r 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet und R^{33} und R^{34} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, zusammen mit dem Stickstoff gleich einem Ring 3 bis 8 Atomen, der ein zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus O, N-C_1-C_4-Alkyl, N-C_0-C_2-Phenyl oder NH tragen kann,

Phenyl-C_1-C_4-Alkyl, wobei der Phenylring mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Halogen, Nitro, $SO_2NR^{35}R^{36}$ (mit R^{35}, R^{36} unabhängig voneinander gleich Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder zusammen mit dem Stickstoff gleich einem Ring 3 bis 8 Atomen, der ein zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus O, S, SO_2, N-C_1-C_4-Alkyl, N-C_0-C_2-Phenyl oder NH tragen kann), C_1-C_4-Alkoxy, $S(O)_{0-2}$-R^{37} (mit R^{37} gleich Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl). CF_3, $(CH_2)_{0-4}$-COR^{37}, $(CH_2)_{0-4}NR^{35}R^{36}$, $(CH_2)_{0-4}CONR^{35}R^{36}$, $(CH_2)_{0-4}OR^{37}$-CH_2COOR^{37},

R^4 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, $NR^{41}R^{42}$, NH-CO-R^{43}, OR^{41}, wobei

R^{41} und R^{42} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten und

R^{43} C_1-C_4-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

Bevorzugte Positionen für den Rest R^2 in der allgemeinen Formel I sind die 3-Position und die 4-Position zum Benzimidazolring. Für den Rest R^3 ist ebenfalls die 3-Position oder 4-Position zum Benzimidazolring bevorzugt.

Die bevorzugte Bedeutung von A ist Stickstoff.

Die bevorzugte Bedeutung von R^1 ist Wasserstoff.

Die bevorzugte Bedeutung von R^2 ist Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, Nitro, CN, NH_2, O-C_1-C_4-Alkyl. Besonders bevorzugt ist R^2 gleich Wasserstoff.

Die bevorzugte Bedeutung für R^3 ist $(CH_2)_{1,2}NR^{35}R^{36}$ und $N(R^{37})$-$(CH_2)_{2-3}NR^{35}R^{36}$, worin R^{37} Wasserstoff und C_1-C_4-Alkyl sein kann, R^{35} und R^{36} unabhängig voneinander Wasserstoff und C_1-C_4-Alkyl und zusammen als $NR^{35}R^{36}$ auch cyclische aliphatische Amine wie Piperidin, Pyrrolidin, Azepin und Piperazin sein können, wobei das Piperazin am zweiten N-Atom noch mit Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl substituiert sein kann.

Die bevorzugte Bedeutung von R^4 ist Wasserstoff.

Ganz besonders bevorzugt sind die jeweiligen Kombinationen der obigen bevorzugten Bedeutungen.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerereine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

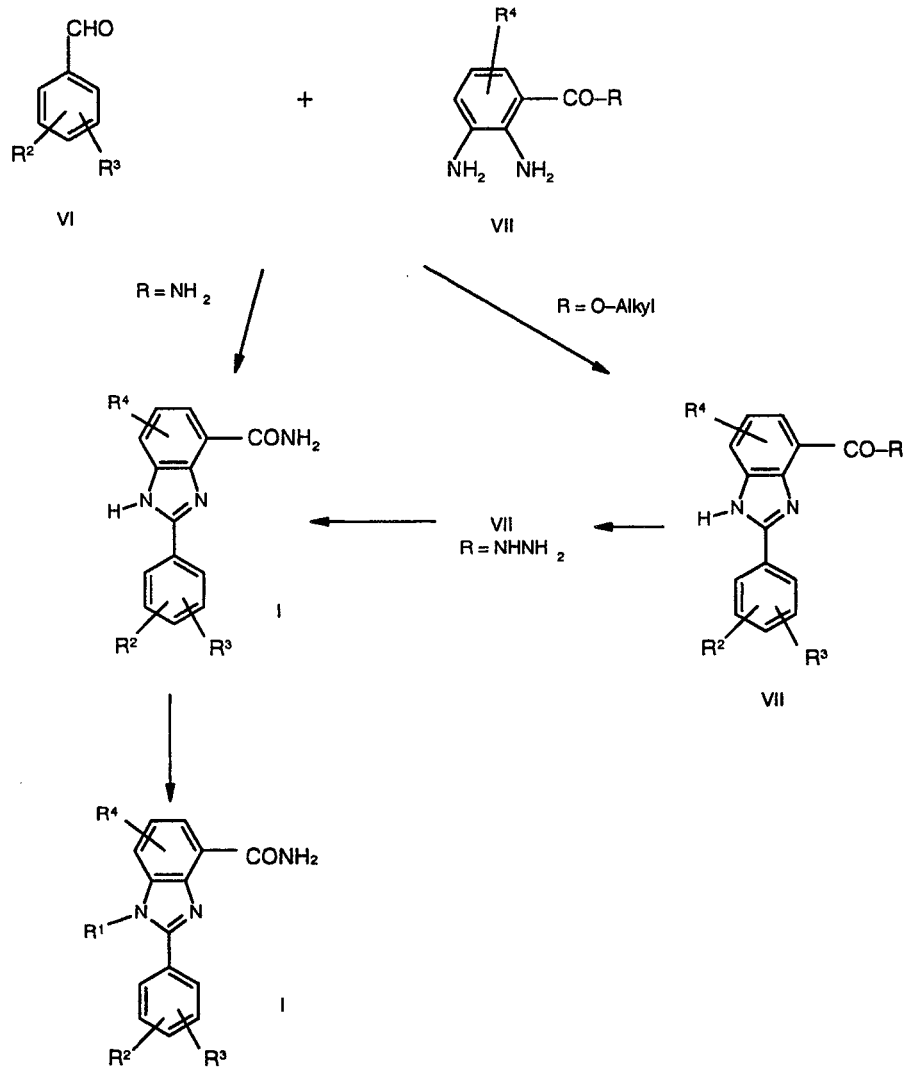
Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid,. Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metrabolisiert werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

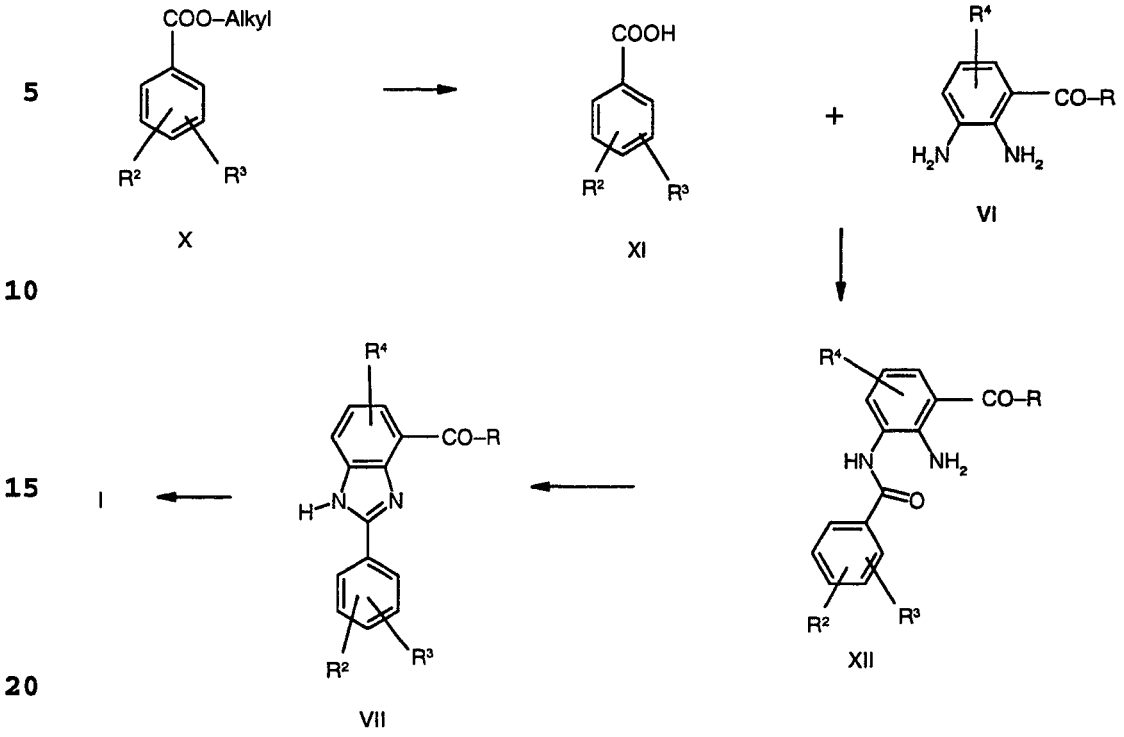
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die analog denen sind, die in WO 98/06703 für Benzimidazol und Indol gezeigt wurden, und den Syntheseschemata 1-3 skizziert wurden.

Syntheseschema 1



Durch Kondensation des Benzaldehyds mit Phenylendiaminen erhält man das Benzimidazol VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitten wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regl 80-120oC. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

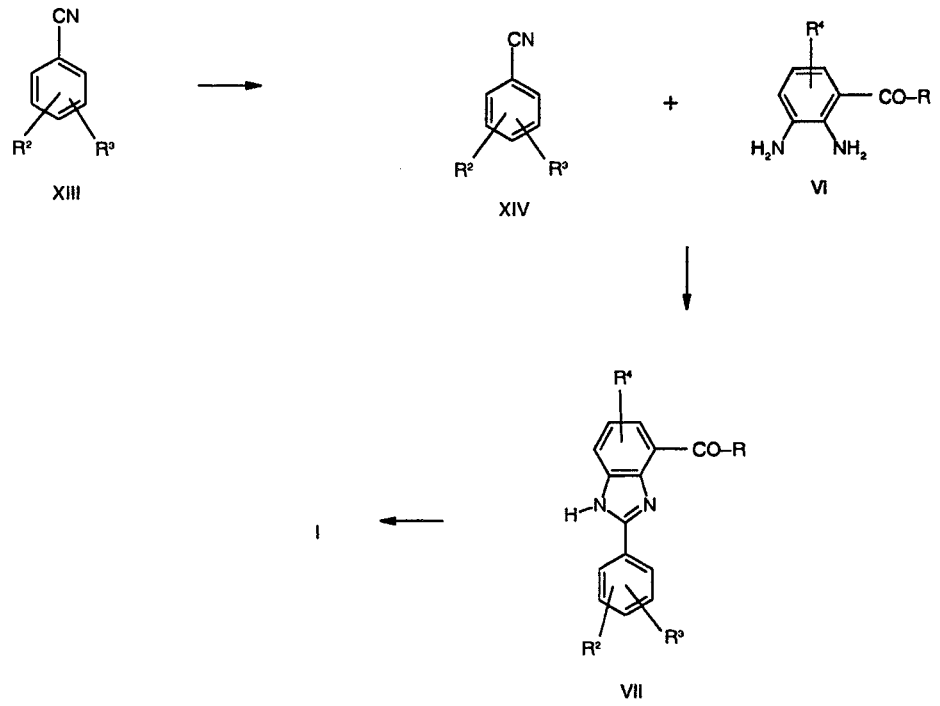
Syntheseschema 2



Wenn in dem Phenylendiamin VIII R = NH_2 ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls R = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhert Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzten. Alternativ kann man den Ester VIII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80-130oC, umsetzten, wobei ein Hydrazid VIII (R = $NHNH_2$) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nikkel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

Eine Einführung des Restes R1 am Benzimidazol-Rest in I (R1 =H) gelingt unter Alkylierungsbedingungen wie oben (siehe V -VI), wobei allerdings der Reaktionspartner R1-L (L = Abgangsgruppe wie oben) eingesetzt werden muß(siehe Schema 1).

Synthesschema 3



Alternativ zuden im Schema 1 gezeigten Benzaldehyden VI kann man auch Benzoesäuren wie XI (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIV(siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde VI. Ausgehend von XI erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen . Zuerst wird die Benzoesäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigrn Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap.V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60-180oC, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIV erfolgt ebenfall unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitten wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren oder auch in Polyphosphorsäure bei erhöhter Temperatur wie 60-200oC arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304 f. , J. Amer.Chem.Soc. **1957**, 427 und J.Org.Chem. **1987**,1017 beschrieben sind.]

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

Die inhibitorische Wirkung der substituierten 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole I wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_i-Wert ermittelt wurde. Die 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma) , Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koro-

naraterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Bespiel Beinarterien, dienen. Zudem können die 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arneimittel-hilfstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präperationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arznei-mittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verbreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel 1
2(4-(N,N-2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2(4-(N,N-2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

2,0 g (12 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäureethylester wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit 1,7 ml (27,7 mMol) Essigsäure versetzt. Anschließend wurden 2,4 g (10,1 mMol) 4(2(N,N-Diethylamino)eth-1-yl-methylamino)benzaldehyd, gelöst in 100 ml Methanol, innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Man tropfte eine Lösung von 1,7 g (8,5 mMol) Kupfer-II-acetat in 30 ml Wasser zu und erwärmt danach alles für 50 Minuten unter Rückfluß. Man ließ die Reaktionslösung auf 50°C abkühlen und gab vorsichtig 20 ml 32%ige Salzsäure zu. Dann wurde noch eine Lösung aus 3,9 g (16,2 mMol) Natriumsulfid-Hydrat in 20 ml Wasser zugetropft und alles für 10 Minuten gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat durch Zugabe von wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisiert. Diese wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,6 g des Produktes.

b) 2(4-(N,N-2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,6 g (6,8 mMol) des Zwischenproduktes 1 und 3,4 g (68,3 mMol) hydrazinhydrat wurden in 70 ml n-Butanol gegeben und für 12 Stunden auf 120°C erwärmt. Danach wurde das Butanol im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,1 g des Produktes.

c) 2(4-(N,N-2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Zu 1,1 g (2,9 mMol) des Zwischenproduktes 1b in 30 ml Dimethylformamid wurden 1 g Raney-Nickel gegeben und alles für 8 Stunden auf 120°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 0,9 g des Produktes.
^{1}H-NMR(D_6-DMSO): δ = 2,2 (6H), 2,4 (2H), 3,0 (3H), 3,5 (2H), 6,8 (2H), 7,2 (1H), 7,6-7,8 (3H), 8,1 (2H), 9,5 (1H) und 13,2 (1H) ppm.

Beispiel 2
2(4-(N,N-2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Verbindung wurde analog zu den Vorschriften im Beispiel 1 hergestellt.
^{1}H-NMR(D_6-DMSO): δ = 2,2 (6H), 2,55 (2H), 3,1 (2H), 7,4 (1H), 7,8 (2H), 7,9 (1H), 8,1 (1H), 8,3 (1H), 8,4 (1H), 9,2 (1H) ppm.

Beispiel 3
2(3(2(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-4-nitrophenyl)benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 3(E-2-N,N-Dimethylamino-ethen-1-yl)-4-nitro-benzoesäure-methylester

10 g (47,8 mMol) 3-Methyl-4-nitrobenzoesäureethylester und 30 ml N,N-Dimethylformamiddimethyl-acetal wurden in 100 ml Diemthylformaid für 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Toluol gelöst und durch Zugabe von Petrolether wurde das Produkt ausgefällt. Man erhielt 7,5 g des Produktes.

b) 3(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yl)-4-nitrobenzylalkohol

Zu 7 g (26,5 mMol) des Zwischenproduktes 3a in 70 ml Ethanol wurden 2,0 g (53 mMol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Anschließend wurde alles für 30 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Die Reaktionslösung wurde dann im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase abgetrennt, mit Wasser und mit wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im

Vakuum eingeengt. Das so erhaltene Öl wurde in Ethanol gelöst und mit etherische Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Das Produkt kristallisierte als Hydrochlorid aus. Man erhielt 2,5 g.

c) 3(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yl)-4-nitrobenzaldehyd

2,35 g (9 mMol) des Zwischenproduktes 3b und 6,3 ml (45 mMol) Triethylamin wurden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Danach gab man 2,9 g (18 mMol) des Pyridin-Schwefeltrioxid-Adduktes portionsweise zu und rührte alles für 60 Minuten. Danach wurde der Ansatz im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,8 g des Produktes.

d) 2(3(2(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-4-nitrophenyl)benzimidazol-4-carbonsäureamid

Das Zwischenprodukt 51c wurde analog der Vorschriften aus Beispiel 29a,b und c zum Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR(D_6-DMSO): δ = 1,25 (6H), 3,1 (3H), 3,2 (4H), 3,9 (2H), 7,0 (2H), 7,2 (1H), 7,6-7,9 (3H), 8,1 (2H), 9,5 (1H), 10,9 (1H) und 13,5 (breit) ppm.

Analog der Methoden, die in WO 98/06703 beschrieben wurden oder der Methoden in der vorliegenden Anmeldung beschrieben sind, können folgende Beispiele hergestellt werden:

1. 2(4-(Diethylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

2. 2(4-(Dimethylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

3. 2(4-(Pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

4. 2(4-(Piperidin-1-yl)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5. 2(4-Aminomethyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

6. 2(4-(Methylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

7. 2(4-(Propylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

7. 2(4-(Propylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

8. 2(4(2(Diethylamino)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

9. 2(4(2(Dimethylamino)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10. 2(4(2-Aminoeth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

11. 2(4(2(Methylamino)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

12. 2(4(2(Ethylamino)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

13. 2(4(2(Pyrrolidin-1yl)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

14. 2(4(2(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15. 2(3-(Diethylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

16. 2(3-(Dimethylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

17. 2(3-(Pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

18. 2(3-(Piperidin-1-yl)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

19. 2(3-Aminomethyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20. 2(3-(Methylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

21. 2(3-(n-Propylamino)methyl)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

22. 2(3(2(Diethylamino)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

23. 2(3(2(Dimethylamino)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

24. 2(3(2-Aminoeth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25. 2(3(2(N-Methylamino)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

26. 2(3(2(N-Ethylamino)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

27. 2(3(2(Pyrrolidin-1yl)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

28. 2(3(2(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

29. 2(4-N,N-(2-Aminoeth-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30. 2(4-N-(2(Diethylamino)eth-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

31. 2(4-N-(2(Dimethylamino)eth-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

32. 2(4-N-(2-Aminoeth-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

33. 2(3-N,N-(2(Dimethylamino)eth-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

34. 2(3-N,N-(2-Aminoeth-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35. 2(3-N-(2(Diethylamino)eth-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

36. 2(3-N-(2(Dimethylamino)eth-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

37. 2(3-N-(2-Aminoeth-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

38. 2(3-N,N-(3(Diethylamino)prop-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

39. 2(3-N,N-(3(Dimethylamino)prop-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40. 2(3-N,N-(3-Aminoprop-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

41. 2(3-N-(3(Diethylamino)prop-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

42. 2(3-N-(3(Dimethylamino)prop-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

43. 2(3-N-(3-Aminoprop-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

44. 2(3-N,N-(2-Pyrrolidion-1-yl-eth-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45. 2(3-N-(2(Pyrrolidion-1-yl)eth-1-yl)amino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

46. 2(3-N,N-(3(Pyrrolidin-1-yl)prop-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

47. 2(3-N,N-(3(Piperidin-1-yl)prop-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

48. 2(3-N,N-(2(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)methylamino)phenyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M $NaHCO_3$; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5µl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM $MgCl_2$, 10 mM DTT,) 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1mg/ml in Wasser), 40,5 µl H_2O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H_2O), 28 µl H_2O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die

Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamaitsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 µl 2M H_2SO_4 gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC_{50}-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt. Der K_i-Wert entspricht der Inhibitonskonstante. Folgende K_i-Werte wurden bestimmt:

Beispiel 1: 16 nM
Beispiel 2: 10 nM
Beispiel 3: 4 nM

Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit

Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandenne Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH 5 bis 6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentartion des Wirkstoffs erreicht wird. Fall die Meßsubstanz nicht als wasserelösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid ≤ 1 %), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Der potente PARP-Inhibitor NU 1076 (WO 97/04771) zeigte hier eine Löslichkeit < 0,01 %, wogegen das erfindungsgemäßen Beispiele eine Löslichkeit > 0,5 % aufweist.

Beispiel C: Test von PARP-Inhibitoren in einem zellulären Assay

Zum Test der Wirkung von PARP-Inhibitoren werden eukaryontische Zellinien mit Chemikalien so behandelt, daß die DNA der Zellinie geschädigt und dadurch das in den Zellen vorhandene PARP-Enzym aktiviert wird. Durch die Aktivierung des Enzym werden Ketten von poly-ADP-Ribose (PAR) auf Proteinen gebildet. Diese Ketten werden von einem spezifischen Antikörper gebunden. Dieser wird wiederum von einem zweiten Antikörper gebunden, der mit einer fluoreszenten Markierung versehen ist. Die Fluoreszenz wird mit einem Fluoreszenzscanner gemessen und verhält sich zur Aktivität des Enzyms PARP proportional. PARP-Inhibitoren lassen sich an einer Abschwächung des Fluoreszenzsignals erkennen. Um Verfälschungen der Ergebnisse durch unterschiedliche Zellzahlen zu verhindern, wird die DNA der Zellen mit einem weiteren Farbstoff markiert und dessen Fluoreszenz ebenfalls im Fluoreszenzscanner bestimmt.

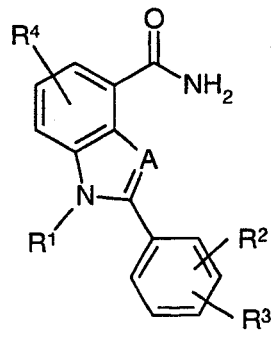
400000 Zellen der humanen Zellinie C4I werden in Zellkulturplatten mit 24 Kavitäten in RPMI-Medium mit 10% fötalen Rinderserum bei 37°C, 5 % CO_2 bis zum Erreichen eines dichten Zellrasens bebrütet. Die Zellen werden mit DMEM gewaschen und die zu testenden PARP-Inhibitoren in verschiedenen Konzentrationen in DMEM zugegeben. Nach einer Inkubation für 20 min bei 37°C wird mit Wasserstoffperoxid eine Konzentration von 1 mM eingestellt und weitere 10 min bei 37°C inkubiert. Zur Kontrolle werden Zellen in einigen Kavitäten nicht mit Wasserstoffperoxid behandelt (keine PARP-Aktivierung) oder erhalten keinen Inhibitor (maximale PARP-Aktivierung). Die Zellen werden einmal mit PBS gewaschen und durch Zugabe von auf -20°C vorgekühltem Methanol/Aceton Gemisch (7 Teile Methanol, 3 Teile Aceton) 10 min bei -20°C fixiert. Danach werden die Zellen getrocknet, durch Zugabe von PBS für 10min bei Zimmertemperatur rehydratisiert und unspezifische Bindungsstellen in PBS mit 0,05 % Tween20 und 5 % Trockenmilchpulver für 30 min bei Zimmertemperatur blockiert. Der Maus anti-PAR Antikörper wird in einer Konzentration von 20 µg/ml in PBS mit 0,05 % Tween20 und 5 % Trockenmilchpulver zugegeben und 1 h bei 37°C inkubiert. Nicht gebundener Antikörper wird durch fünfmaliges Waschen mit PBS für jeweils 5 min entfernt. Anschließend wird mit einem verdünnten Ziege anti-Maus FITC-gekoppelten Zweitantikörper (Verdünnung 1:50 in PBS mit 0,05 % Tween20, 5 % Trockenmilchpulver und 1 µg/ml DAPI (4',6-Diamidino-2-Phenylindol)) für 30 min bei 37°C inkubiert. Nicht gebundener Antikörper wird durch fünfmaliges Waschen mit PBS für jeweils 5min entfernt. Die FITC- und DAPI-Fluoreszenzen werden an mehreren Stellen der Kavitäten mit Hilfe eines Fluoreszenzscanners gemessen. Zur Auswertung wird das FITC-Signal auf das DAPI-Signal normiert. Die Berechnung der

IC50-Werte erfolgt nach halblogarithmischer Auftragung der normierten Werte der verschiedenen Inhibitorkonzentrationen. Folgende IC_{50}-Werte wurden bestimmt:

Beispiel 1: 115 nM
Beispiel 2: 119 nM
Beispiel 3: 118 nM

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I



I

worin

A		N oder CH bedeutet,
R^1		Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei
R^{11}		Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeutet, und
R^2		Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, Nitro, CF_3, CN, $NR^{21}R^{22}$, NH-CO-R^{23}, OR^{21},wobei
R^{21} und R^{22}		unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten und
R^{23}		Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und
R^3		$-(CH_2)_q$-$NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_q$-$NR^{33}R^{34}$ bedeutet, wobei q 0, 1, 2 oder 3 sein kann,
R^{31}		bedeutet Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, $(CH_2)_r NR^{33}R^{34}$

R_{32} bedeutet $(CH_2)_rNR^{33}R^{34}$,

worin bei R^{31} und R^{32} unabhängig voneinander r 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet und R^{33} und R^{34} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, zusammen mit dem Stickstoff gleich einem Ring 3 bis 8 Atomen, der ein zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus O, N-C_1-C_4-Alkyl, N-C_0-C_2-Phenyl oder NH tragen kann, Phenyl-C_1-C_4-Alkyl, wobei der Phenylring mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, Halogen, Nitro, $SO_2NR^{35}R^{36}$ (mit R^{35}, R^{36} unabhängig voneinander gleich Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder zusammen mit dem Stickstoff gleich einem Ring 3 bis 8 Atomen, der ein zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus O, S, SO_2, N-C_1-C_4-Alkyl, N-C_0-C_2-Phenyl oder NH tragen kann), C_1-C_4-Alkoxy, $S(O)_{0-2}$-R^{37} (mit R^{37} gleich Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl). CF_3, $(CH_2)_{0-4}$-COR^{37}, $(CH_2)_{0-4}NR^{35}R^{36}$, $(CH_2)_{0-4}CONR^{35}R^{36}$, $(CH_2)_{0-4}OR^{37}$-CH_2COOR^{37},

R^4 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, $NR^{41}R^{42}$, NH-CO-R^{43}, OR^{41},wobei

R^{41} und R^{42} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten und

R^{43} C_1-C_4-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.

2. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 in 3-Position und R^3 in 4-Position oder R^2 in 4-Position und R^3 in 3-Position zum Benzimidazolring steht.

3. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei R^1 und R^4 Wasserstoff bedeuten.

4. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

R^2 Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_6-Alkyl, Nitro, CN, NH_2, O-C_1-C_4-Alkyl bedeutet.

5. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei

R^3 $(CH_2)_{1,2}NR^{35}R^{36}$ und $N(R^{37})$-$(CH_2)_{2-3}NR^{35}R^{36}$ bedeutet, worin R^{37} Wasserstoff und C_1-C_4-Alkyl sein kann, R^{35} und R^{36} unabhängig voneinander Wasserstoff und C_1-C_4-Alkyl und zusammen als $NR^{35}R^{36}$ auch cyclische aliphatische Amine wie Piperidin, Pyrrolidin, Azepin und Piperazin sein können, wobei das Piperazin am zweiten N-Atom noch mit Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl substituiert sein kann.

6. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^2 Wasserstoff und A Stickstoff bedeutet.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.

9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.

10. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clo-

nische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.

15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionenen und Herztransplantationen.

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularіation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.

17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.

18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis des Multiorganversagens wie zum Beispiel während des septischen Schocks und des "acute respiratory distress-synchroms".

20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Kranheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

22. Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2(4-(N,N-2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid, 2(4-(N,N-2-(N,N-Dimethyl-amino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)benzimidazol-4-carbon-säureamid, 2(3(2(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-4-nitrophenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid, deren Prodrugs oder Salze.