



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 237 663**⁽¹³⁾ **C2**

(51) МПК⁷ **C 07 D 235/28, 471/04, A 61 K 31/4184, 31/4188, A 61 P 11/06, 27/14, 9/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

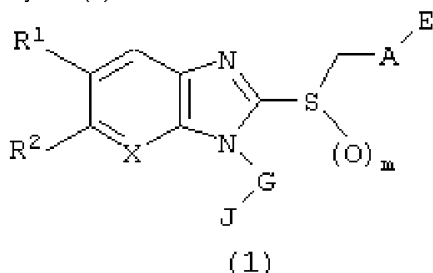
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001104339/04, 14.07.1999
(24) Дата начала действия патента: 14.07.1999
(30) Приоритет: 15.07.1998 JP 10/200250
(45) Дата публикации: 10.10.2004
(56) Ссылки: US 5124336 A1, 23.06.1992.
US 5021443 A1, 04.06.1991.
J. Med. Chem., 1993, v. 36, № 9, 1175-1187.
RU 940022633 A1, 27.09.1996.
RU 95106120 A1, 20.03.1997.
RU 2026861 C1, 20.01.1995.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 15.02.2001
(86) Заявка РСТ: JP 99/03799 (14.07.1999)
(87) Публикация РСТ: WO 00/03997 (27.01.2000)
(98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. Т.С.Фомичевой

(72) Изобретатель: МАЦУМОТО Ёсиюки (JP), TAKEUTI Сусуму (JP), ХАСЕ Наоки (JP)
(73) Патентообладатель: ТЕЙДЗИН ЛИМИТЕД (JP)
(74) Патентный поверенный: Фомичева Тамара Семеновна

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА И СОДЕРЖАЩИЕ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57) Описывается производное тиобензимидазола, представленное формулой (1)



или его приемлемая с медицинской точки зрения соль, где R¹ и R² одновременно или независимо друг от друга представляют собой атом водорода, галогена, тригалогенметильную группу, цианогруппу, гидроксигруппу, алкильную группу с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода или R¹ и R² вместе образуют -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- или -CH₂-CH₂-CH₂-, А представляет собой

простую связь, линейную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, необязательно замещенную алкильной группой с 1-4 атомами углерода, замещенную или незамещенную фениленовую группу, незамещенную пиридиленовую группу, фураниленовую или тиофениленовую группу, Е представляет собой COOR³ или тетразолилную группу, R³ представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную алкильную группу с 1-4 атомами углерода, G представляет собой незамещенную линейную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, -CH₂CO-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂CONH-, -CO-, -SO₂-, -CH₂-CH₂-S- или -CH₂S-, m равен целому числу от 0 до 2, J принимает различные значения в зависимости от m и А, X представляет СН или атом азота. Описывается также фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей химазу человека активностью, на основе этого соединения. Технический результат - указанная композиция является возможным профилактическим и/или лечебным средством при различных заболеваниях, в

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU ? 2 3 7 6 6 3 C 2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 237 663** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 235/28, 471/04, A 61 K**
31/4184, 31/4188, A 61 P 11/06,
27/14, 9/10

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001104339/04, 14.07.1999
(24) Effective date for property rights: 14.07.1999
(30) Priority: 15.07.1998 JP 10/200250
(45) Date of publication: 10.10.2004
(85) Commencement of national phase: 15.02.2001
(86) PCT application:
JP 99/03799 (14.07.1999)
(87) PCT publication:
WO 00/03997 (27.01.2000)
(98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. T.S.Fomichevoj

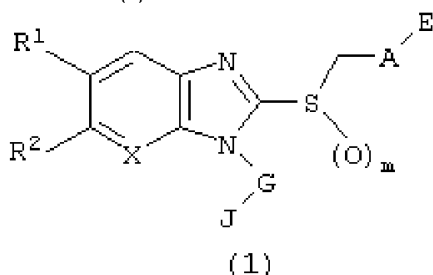
(72) Inventor: MATSUMOTO Esijuki (JP),
TAKEUTI Susumu (JP), KhASE Naoki (JP)
(73) Proprietor:
TEJDZIN LIMITED (JP)
(74) Representative:
Fomicheva Tamara Semenovna

(54) DERIVATIVE OF THIOBENZIMIDAZOLE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention describes a derivative of thio benzimidazole represented by the formula (1):



or its medicinally acceptable salt wherein R¹ and R² represent simultaneously or independently hydrogen, halogen atom, trihalogenmethyl group, cyano-group, hydroxy-group, alkyl group with 1-4 carbon atoms, alkoxy-group with 1-4 carbon atoms; or R¹ and R² form in common -O-CH₂-O-, -O-CH-CH₂-O- or -CH₂-CH₂-CH₂-; A represent

a simple bond, linear alkylene group with 1-6 carbon atoms optionally substituted with alkyl group with 1-4 carbon atoms, substituted or unsubstituted phenylene group or thiophenylene group; E represents COOR³ or tetrazolyl group; R³ represents hydrogen atom or linear or branched alkyl group with 1-4 carbon atoms; G represents unsubstituted linear alkylene group with 1-6 carbon atoms, -CH₂CO-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂CONH-, -CO-, -SO₂-, -CH₂-CH₂-S- or -CH₂S-; m is a whole number from 0 to 2; J has different values depending on m and A; X represents CH or nitrogen atom. Also, invention describes a pharmaceutical composition eliciting activity inhibiting human chymase based on this compound. Indicated composition is a possible prophylactic and/or curative agent in different diseases wherein human chymase is involved.

EFFECT: valuable medicinal and biochemical properties of compound.

14 cl, 52 tbl, 24 ex

RU 2 237 663 C2

RU 2 237 663 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным тиобензимидазола, представленным формулой (1), и, конкретнее, к производным тиобензимидазола, полезным в качестве ингибиторов химазной активности у человека.

Уровень техники

Химаза является одной из нейтральных протеаз, присутствующих в гранулах тучных клеток, и активно вовлечена в различные биологические процессы, в которых участвуют тучные клетки. Сообщается о разном ее действии, включая, например, стимуляцию дегрануляции из тучных клеток, активацию интерлейкина-1 β (IL-1 β), активацию протеазы матрикса, разложение фибронектина и коллагена типа IV, стимуляцию высвобождения

трансформирующего β -фактора роста (TGF- β), активацию вещества P и вазоактивного интестинального (кишечного) полипептида (VIP), конверсию ангиотензина I (Ang I) в Ang II, конверсию эндотелина и т.п.

Перечисленное выше показывает, что ингибиторы указанной химазной активности могут быть перспективными в качестве профилактических и/или лечебных средств в случае заболеваний органов дыхания, таких как бронхиальная астма, воспалительных/аллергических заболеваний, например аллергического ринита, атопического дерматита и крапивницы; заболеваний органов системы кровообращения, например склеротических повреждений сосудов, интраваскулярного стеноза, расстройств периферического кровообращения, почечной и сердечной недостаточности; заболеваний, вызванных нарушением костно-хрящевого метаболизма, таких как ревматоидный артрит и остеоартрит, и подобных заболеваний.

В качестве ингибиторов химазной активности известны производные триазина (публикация непрошедшей экспертизу заявки на патент Японии (Kokai) №8-208654); производные гидантоина (публикация непрошедшей экспертизу заявки на патент Японии (Kokai) №9-31061); производные имидазолидина (заявка PCT WO 96/04248); производные хиназолина (заявка PCT WO 97/11941); производные гетероциклических амидов (заявка PCT WO 96/33974); и т.п. Однако строение этих соединений совершенно отличается от строения соединений согласно настоящему изобретению.

С другой стороны, аналоги соединений согласно настоящему изобретению описываются в патенте США №5124336. В указанном патенте производные тиобензимидазола описываются как обладающие антагонистической активностью в отношении тромбоксанового рецептора. Однако в данном описании не указывается на активность указанных соединений в отношении ингибирования химазы человека.

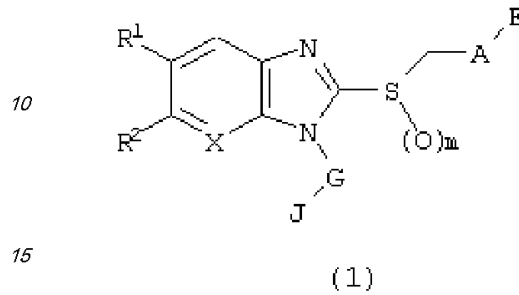
Таким образом, объектом настоящего изобретения являются новые соединения, являющиеся потенциальными и клинически приемлемыми ингибиторами химазы человека.

Сущность изобретения

Итак, после интенсивных исследований

для достижения вышеуказанных целей авторы настоящего изобретения пришли к перечисленному ниже в пп.1-15, что составляет сущность настоящего изобретения.

1. Производное тиобензимидазола, представленное формулой (1)



где R¹ и R², одновременно или независимо друг от друга, представляют атом водорода, атом галогена, тригалогенметильную группу, цианогруппу, гидроксигруппу, алкильную группу с 1-4 атомами углерода или алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, или R¹ и R² вместе образуют -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- или -CH₂-CH₂-CH₂-, где атомы углерода могут быть замещены одной или несколькими алкильными группами с 1-4 атомами углерода;

A представляет простую связь, замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную ариленовую группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероариленовую группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, где заместитель представляет атом галогена, OH, NO₂, CN, линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода (заместители могут быть связаны друг с другом в соседних положениях через ацетальную связь), линейную или разветвленную алкилтиогруппу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкилсульфонильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную ацильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную ациламиногруппу с 1-6 атомами углерода, тригалогенметильную группу, тригалогенметоксигруппу, фенильную группу, оксогруппу или феноксигруппу, которая может быть замещена одним или несколькими атомами галогена и где заместители могут находиться независимо в любом одном или нескольких положениях цикла или алкиленовой группы;

E представляет COOR³, SO₃R³, CONHR³, SO₂NHR³, тетразольную группу, 5-оксо-1,2,4-оксадиазольную группу или 5-оксо-1,2,4-тиадиазольную группу, где R³ представляет атом водорода или линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода;

G представляет замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, которая может прерываться одним или

несколькими O, S, SO₂ и NR³, где R³ имеет указанные выше значения, и заместитель представляет атом галогена, OH, NO₂, CN, линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода (заместители могут быть связаны друг с другом в соседних положениях через ацетальную связь), тригалогенметильную группу, тригалогенметоксигруппу, фенильную группу или оксогруппу;

m равен целому числу от 0 до 2;

когда m равен 0 и A представляет собой замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, тогда J представляет замещенную или незамещенную линейную, циклическую или разветвленную алкильную группу с 3-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную арильную группу с 7-9 атомами углерода, замещенную арильную группу с 10-11 атомами углерода, замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы;

когда m равен 0 и A представляет собой замещенную или незамещенную ариленовую группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, тогда J представляет замещенную или незамещенную линейную, циклическую или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную арильную группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы; или

когда m равен 0 и A представляет собой простую связь, или когда m равен 1 или 2, тогда J представляет замещенную или незамещенную линейную, циклическую или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную арильную группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, где заместитель представляет атом галогена, OH, NO₂, CN, линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода (заместители могут быть связаны друг с другом в соседних положениях через ацетальную связь), линейную или разветвленную алкилтиогруппу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкилсульфонильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную ацильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную ациламиногруппу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную анилидную группу, тригалогенметильную группу, тригалогенметоксигруппу, фенильную группу, оксогруппу, группу COOR³ или феноксигруппу, которая может быть

замещена одним или несколькими атомами галогена, и где заместители могут находиться независимо в любом одном или нескольких положениях цикла или алкиленовой группы; и

X представляет CH или атом азота; или его приемлемая с медицинской точки зрения соль (далее называемые "производное тиобензимидазола настоящего изобретения").

2. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) A представляет собой замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную ариленовую группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

3. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) A представляет собой замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

4. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) m равен 1, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

5. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) m равен 2, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

6. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) m равен 0, A представляет собой замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, и J представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу с 7-9 атомами углерода, замещенную арильную группу с 10-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

7. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) m равен 0, A представляет собой замещенную или незамещенную ариленовую группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, и J представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

8. Производное тиобензимидазола,

характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) G представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, или его приемлемая с

5 медицинской точки зрения соль.
9. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) R^1 и R^2 одновременно представляют атом водорода, атом галогена, алкильную группу с 1-4 атомами углерода или алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, или R^1 и R^2 независимо друг от друга представляют атом водорода, атом галогена, алкильную группу с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, тригалогенметильную группу, цианогруппу или гидроксигруппу, или его приемлемая с

10 медицинской точки зрения соль.
10. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) E представляет COOH или тетразольную группу, или его приемлемая с

11 медицинской точки зрения соль.
11. Производное тиобензимидазола, характеризующееся тем, что в приведенной выше формуле (1) X представляет CH , или его приемлемая с медицинской точки зрения

12 соль.
12. Производное тиобензимидазола, обладающее ингибирующей химазу человека активностью, или его приемлемая с

13 медицинской точки зрения соль.
13. Фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, одно производное тиобензимидазола или его приемлемую с медицинской точки зрения соль и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Фармацевтическая композиция, являющаяся профилактическим и/или

35 лечебным средством при заболевании.
15. Профилактическое и/или лечебное средство, когда указанным заболеванием является воспалительное заболевание, аллергия, заболевание органов дыхания, болезнь органов системы кровообращения или заболевание, вызванное нарушением костно-хрящевого метаболизма.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения

45 Теперь настоящее изобретение будет поясняться подробнее. Вышеуказанные определения заместителей в соединениях формулы (1) согласно настоящему изобретению относятся к следующему.

50 R^1 и R^2 , одновременно или независимо друг от друга, представляют атом водорода, атом галогена, тригалогенметильную группу, цианогруппу, гидроксигруппу, алкильную группу с 1-4 атомами углерода или алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, или R^1 и R^2 вместе образуют $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, где атомы углерода могут быть замещены одной или несколькими алкильными группами с 1-4 атомами углерода. В качестве алкильной группы с 1-4 атомами углерода можно назвать метильную группу, этильную группу (н-, изо-)пропильную группу и (н-, изо-, втор-, трет-)бутильную группу, и предпочтительной можно назвать метильную группу. Предпочтительно R^1 и R^2 одновременно представляют атом водорода, атом галогена, алкильную группу с 1-4 атомами углерода или

5 алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, или R^1 и R^2 независимо друг от друга представляют атом водорода, атом галогена, тригалогенметильную группу, цианогруппу, гидроксигруппу, алкильную группу с 1-4 атомами углерода или алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода. В данном случае в качестве атома галогена можно назвать атом фтора, атом хлора, атом брома и т.п., и предпочтительными можно назвать атом хлора и атом фтора. В качестве алкильной группы с 1-4 атомами углерода можно назвать метильную группу, этильную группу (н-, изо-)пропильную группу и (н-, изо-, трет-)бутильную группу, и предпочтительной можно назвать метильную группу. В качестве алкоксигруппы с 1-4 атомами углерода можно назвать метоксигруппу, этоксигруппу, (н-, изо-)пропоксигруппу и (н-, изо-, втор-, трет-)бутоксигруппу, и предпочтительной можно назвать метоксигруппу.

А представляет простую связь, замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную ариленовую группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероариленовую группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы. Предпочтительно можно назвать замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную ариленовую группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероариленовую группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы. В качестве замещенной или незамещенной линейной или разветвленной алкиленовой группы с 1-6 атомами углерода можно назвать метиленовую группу, этиленовую группу, (н-, изо-)пропиленовую группу и (н-, изо-, трет-)бутиленовую группу, и предпочтительной можно назвать этиленовую группу. В качестве замещенной или незамещенной ариленовой группы с 6-11 атомами углерода можно назвать фениленовую группу, индениленовую группу и нафтиленовую группу, и т.п., и предпочтительной можно назвать фениленовую группу. В качестве замещенной или незамещенной гетероариленовой группы с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, можно назвать пиридиленовую группу, фураниленовую группу, тиофениленовую группу, имидазоленовую группу, тиазоленовую группу, пиримидиленовую группу, оксазоленовую группу, изоксазоленовую группу, бензофениленовую группу, бензимидазоленовую группу, хинолиленовую группу, индоленовую группу, бензотиазоленовую группу и т.п., и предпочтительными можно назвать пиридиленовую группу, фураниленовую группу и тиофениленовую группу.

Кроме того, в качестве используемых в данном случае заместителей можно назвать атом галогена, OH , NO_2 , CN , линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или

разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода, где заместители могут быть связаны друг с другом в соседних положениях через ацетальную связь, линейную или разветвленную алкилтиогруппу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкилсульфонильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную ацильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную ациламиногруппу с 1-6 атомами углерода, тригалогенметильную группу, тригалогенметоксигруппу, фенильную группу или феноксигруппу, которые могут быть замещены одним или несколькими атомами галогена. Они могут быть размещены независимо в любом одном или нескольких положениях цикла или алкиленовой группы. Конкретно, можно назвать ОН, хлор, бром, нитрогруппу, метоксигруппу, цианогруппу, метилendioксигруппу, трифторметильную группу, метильную группу, этильную группу, (н-, изо-)пропильную группу, (н-, изо-, трет-)бутильную группу и т.п.

В качестве E можно назвать COOR^3 , SO_3R^3 , CONHR^3 , SO_2NHR^3 , тетразольную группу, 5-оксо-1,2,4-оксадиазольную группу или 5-оксо-1,2,4-тиадиазольную группу, и предпочтительными можно назвать группу COOR^3 или тетразольную группу. В качестве используемого здесь R^3 можно назвать атом водорода или линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, и предпочтительными можно назвать атом водорода, метильную группу, этильную группу или трет-бутильную группу, и наиболее предпочтительным можно назвать атом водорода.

G представляет замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, которая может прерываться одним или несколькими O, S, SO_2 и NR^3 , где R^3 имеет указанные выше значения, и заместитель представляет атом галогена, ОН, NO_2 , CN, линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода (заместители могут быть связаны друг с другом в соседних положениях через ацетальную связь), тригалогенметильную группу, тригалогенметоксигруппу, фенильную группу или оксогруппу. Конкретно, здесь можно назвать группы $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$ и т.п., и предпочтительными можно назвать группы $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$.

m равен целому числу от 0 до 2, и предпочтительными значениями можно назвать 0 или 2.

Когда m равен 0 и A представляет собой замещенную или незамещенную линейную или разветвленную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, тогда J представляет замещенную или незамещенную линейную, циклическую или разветвленную алкильную группу с 3-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную арильную группу с 7-9 атомами углерода, замещенную арильную группу с 10-11 атомами углерода, замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами

углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы. Предпочтительными можно назвать замещенную арильную группу с 10-11 атомами углерода и замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы. В качестве замещенной или незамещенной линейной, циклической или разветвленной алкильной группы с 1-6 атомами углерода можно назвать (н-, изо-)пропильную группу, (н-, изо-, втор-, трет-)бутильную группу, (н-, изо-, нео-, трет-)пентильную группу и циклогексильную группу. В качестве замещенной или незамещенной арильной группы с 7-9 атомами углерода в данном случае можно назвать инденильную группу, и в качестве замещенной арильной группой с 10-11 атомами углерода можно назвать нафтильную группу. В качестве замещенной или незамещенной гетероарильной группы с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, можно назвать пиридилную группу, фуранильную группу, тиофенильную группу, имидазольную группу, тиазольную группу, пиримидиновую группу, оксазольную группу, изоксазольную группу, бензофурановую группу, бензимидазольную группу, хинолиновую группу, изохинолиновую группу, хиноксалиновую группу, бензоксадиазольную группу, бензотиадиазольную группу, индольную группу, N-метилиндольную группу, бензотиазольную группу, бензотиофенильную группу, бензизоксазольную группу и подобные группы, и предпочтительной можно назвать бензотиофенильную группу или N-метилиндольную группу.

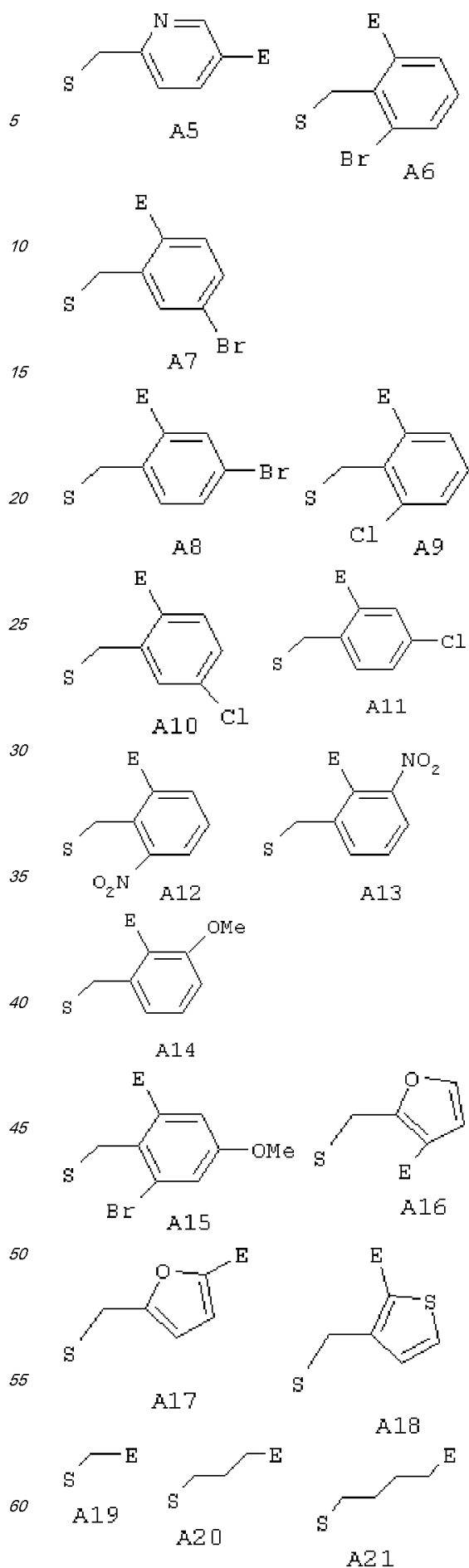
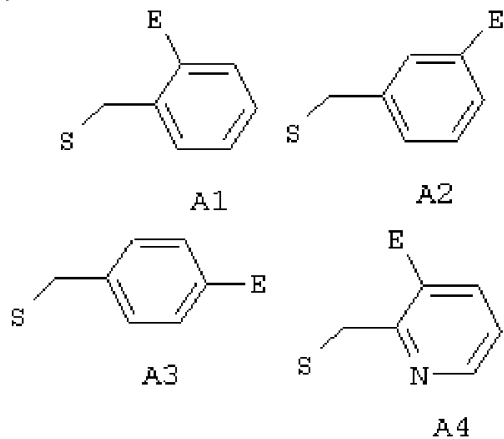
Когда m равен 0 и A представляет собой замещенную или незамещенную ариленовую группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероариленовую группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, тогда J представляет замещенную или незамещенную линейную, циклическую или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную арильную группу с 6-11 атомами углерода или замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, и предпочтительной можно назвать замещенную или незамещенную арильную группу с 6-11 атомами углерода и замещенную или незамещенную гетероарильную группу с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы. В качестве замещенной или незамещенной арильной группы с 6-11 атомами углерода можно назвать фенильную группу, инденильную группу, нафтильную группу и подобные группы, и предпочтительной можно назвать фенильную группу или нафтильную группу. В качестве замещенной или незамещенной линейной, циклической или разветвленной алкильной группы с 1-6 атомами углерода и в качестве замещенной или незамещенной

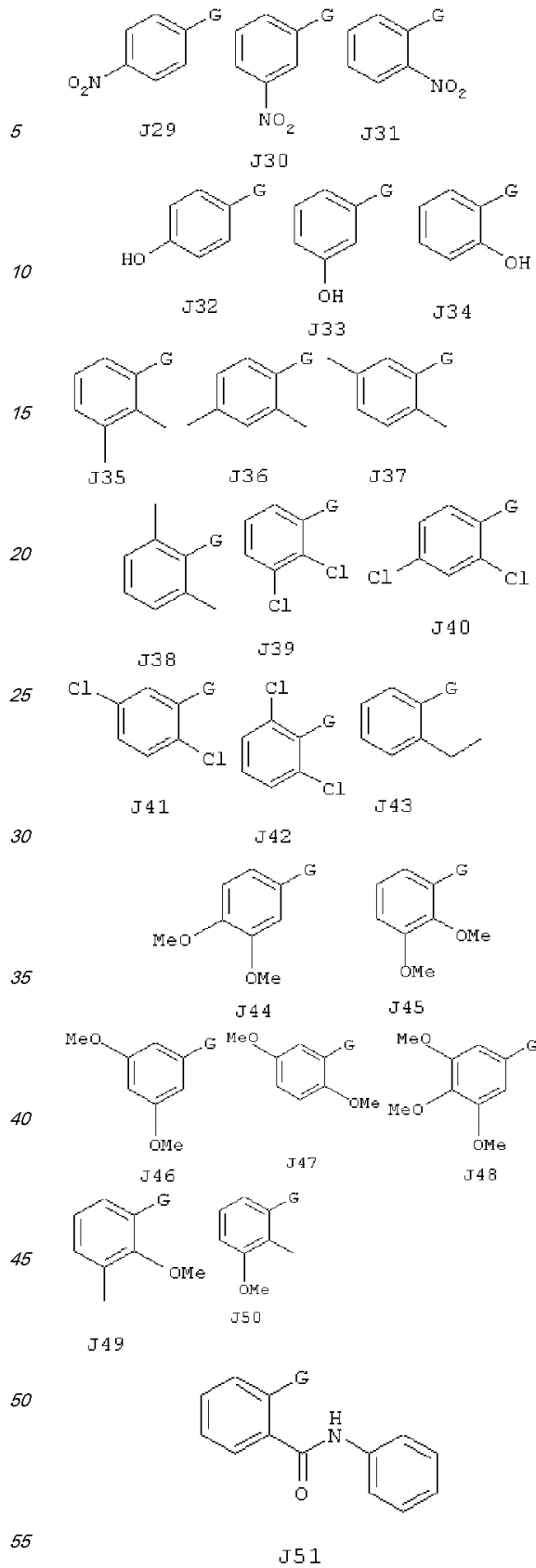
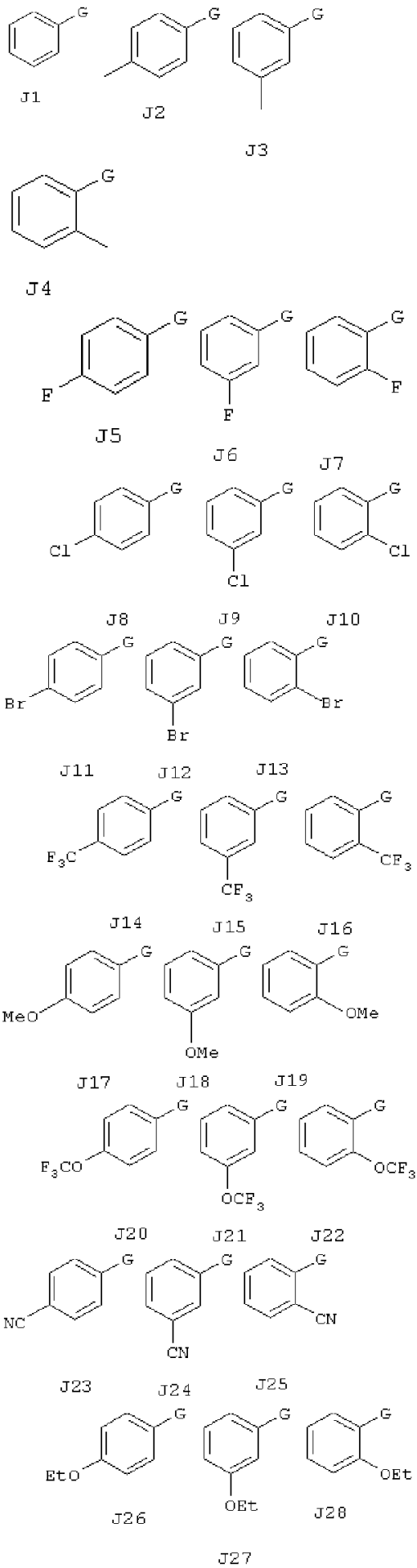
гетероарильной группы с 4-10 атомами углерода, которая может содержать в цикле один или несколько атомов кислорода, азота и серы, можно назвать группы, описанные выше. В качестве заместителя, используемого здесь, можно назвать атом галогена, OH, NO₂, CN, линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода (заместители могут быть связаны друг с другом в соседних положениях через ацетальную связь), линейную или разветвленную алкилтиогруппу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкилсульфонильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную ацильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную ациламиногруппу с 1-6 атомами углерода, замещенную или незамещенную анилидную группу, тригалогенметильную группу, тригалогенметоксигруппу, фенильную группу или феноксигруппу, которая может быть замещена одним или несколькими атомами галогена. Они могут быть размещены независимо в любом одном или нескольких положениях цикла или алкильной группы. Конкретно, в данном случае можно назвать OH, хлор, бром, нитрогруппу, метоксигруппу, цианогруппу, метилendioксигруппу, трифторметильную группу, трифторметоксигруппу, метильную группу, этильную группу, (н-, изо-)пропильную группу, (н-, изо-, втор-, трет-)бутильную группу, анилидную группу и подобные группы.

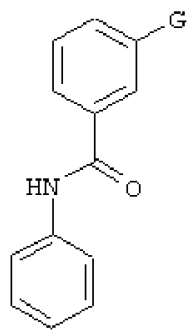
X представляет СН или атом азота, и предпочтительным значением можно назвать СН.

В качестве соединений формулы (1) предпочтительны соединения, конкретно описанные в таблицах 1-40. Среди них наиболее предпочтительными являются соединения №№37, 50, 63, 64, 65, 84, 115, 117, 119, 121, 123, 130, 143, 147, 168, 174, 256, 264, 272, 311, 319, 320, 321, 324, 349, 352, 354, 355, 358, 364, 380, 392, 395, 398, 401, 402, 444, 455, 459, 460, 506, 863, 866 и 869.

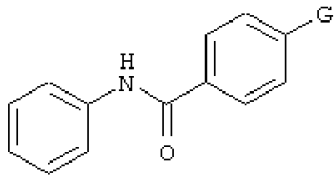
Группы А1-А21 и J1-J85, указанные в таблицах 1-40, представляют собой группы, представленные ниже, в которых Е и G имеют указанные выше значения.



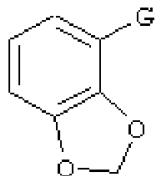




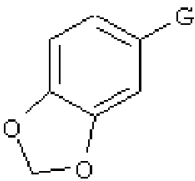
J52



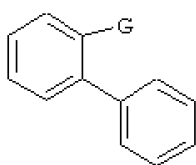
J53



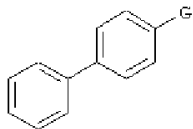
J54



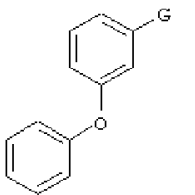
J55



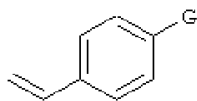
J56



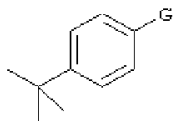
J57



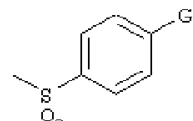
J58



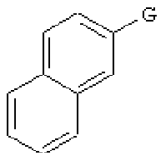
J59



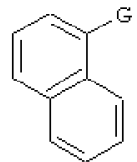
J60



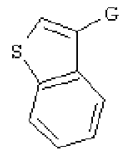
J61



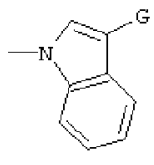
J62



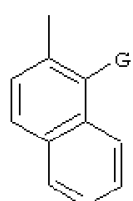
J63



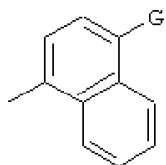
J64



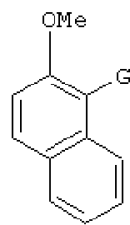
J65



J66

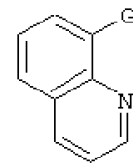


J67



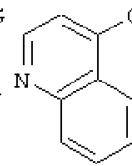
5

J68

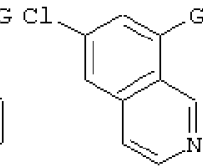


10

J69

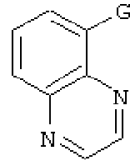


J70



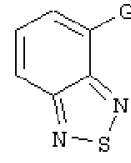
J71

15

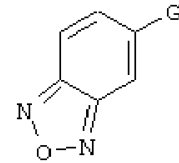


20

J72

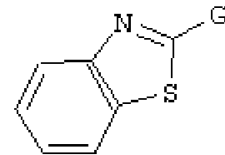


J73



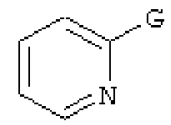
J74

25

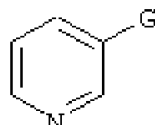


30

J75

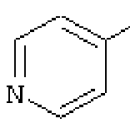


35



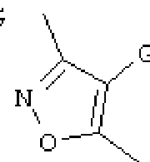
J76

J77



40

J78

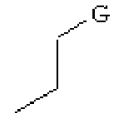


J79



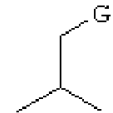
J80

45

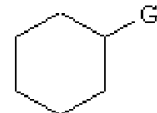


50

J81

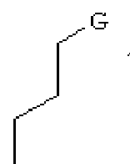


J82



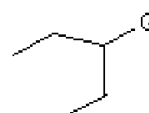
J83

55



60

J84



J85

Производное тиобензимидазола (1) согласно настоящему изобретению, где E представляет собой COOH и m равен 0, можно получить с помощью методов синтеза

(А) или (В), описанных ниже (см. в конце описания).

В указанных на схеме способа синтеза (А) формулах Z представляет галоген, и R¹, R², R³, A, G, J и X имеют значения, указанные выше.

В соответствии с указанным способом восстанавливают нитрогруппу производного 2-нитроанилина (а1) и получают ортофенилендиамин (а2). С этим диамином вводят во взаимодействие CS₂, и получают соединение (а3), с которым вводят во взаимодействие галогензамещенный сложный эфир (а4), и получают (а5). Это соединение вводят во взаимодействие с галогензамещенным производным (а6), и получают (а7), которое гидролизуют и получают производное бензимидазола (а8) согласно настоящему изобретению.

Восстановление нитрогруппы можно осуществить в стандартных условиях каталитического восстановления. Например, осуществляют реакцию с газообразным водородом в присутствии катализатора, такого как Pd-C, при температуре от комнатной до 100°C. С другой стороны, можно применить способ обработки с использованием цинка или олова в кислой среде или способ с использованием цинковой пудры в нейтральной или щелочной среде.

Взаимодействие ортофенилендиамина (а2) с CS₂ можно осуществить с использованием, например, способа, описанного в J. Org. Chem., 19: 631-637, 1954, или в J. Med. Chem., 36: 1175-1187, 1993 (раствор в EtOH).

Взаимодействие тиобензимидазола (а3) и галогензамещенного эфира (а4) можно осуществить в соответствии с условиями обычного S-алкилирования, например, в присутствии основания, такого как NaN, Et₃N, NaOH или K₂CO₃, при температуре от 0 до 200°C при перемешивании.

Взаимодействие тиобензимидазола (а5) и галогензамещенного производного (а6) можно осуществить в соответствии с условиями обычного N-алкилирования или N-ацилирования, например в присутствии основания, такого как NaN, Et₃N, NaOH или K₂CO₃, при температуре от 0 до 200°C при перемешивании.

Для удаления защитной карбоксигруппы R³ используют предпочтительно метод гидролиза с использованием щелочи, такой как гидроксид лития, или кислоты, такой как трифторуксусная кислота.

В соответствии с указанным способом синтеза (В) аминогруппу производного 2-нитроанилина (а1) можно защитить группой L и получить (b1). Это соединение вводят во взаимодействие с галогензамещенным производным (а6), и получают (b2) с последующим удалением защитной группы L и получением (b3). Нитрогруппу в (b3) восстанавливают, и получают производное ортофенилендиамина (b4). Его вводят во взаимодействие с CS₂, и получают соединение (b5), с которым вводят во взаимодействие галогензамещенный эфир (а4), и получают (а7), которое можно гидролизовать и получить производное бензимидазола согласно настоящему изобретению. С другой стороны, также можно

получить непосредственно соединение (b3), если ввести во взаимодействие с галогензамещенным производным (а6) или производным альдегида (b6) производное 2-нитроанилина (а1) без защитной группы. В качестве защитной группы L можно назвать трифторацетильную группу, ацетильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, бензильную группу и подобные группы. Взаимодействие производного

2-нитроанилина (а1) и производного альдегида (b6) можно осуществить в соответствии с условиями обычного гидроаминирования с использованием восстановителя, такого как комплексный гидрид, например LiAlH₄, NaBH₄, NaB₃CN, NaB₃CN, NaBH(OAc)₃, и т.п., или диборан, в растворителе, таком как этанол, метанол и дихлорметан, при температуре от 0 до 200 °C. Другие реакции можно осуществить так же, как описано в способе (А).

Производное тиобензимидазола (1) согласно настоящему изобретению, где E представляет собой COOH, m равен 0 и G представляет собой амидную связь, можно получить с помощью способа синтеза (С), описанного ниже (см. в конце описания).

В приведенных на схеме способа синтеза (С) формулах Q представляет метиленовую группу, фениленовую группу и т.п., и Z представляет галоген. R¹, R², R³, A, J и X имеют значения, указанные выше, при условии, что R³ представляет собой защитную группу, такую как этильная группа, метильная группа и т.п., неактивную в кислой среде.

В соответствии с указанным способом, галогензамещенный сложный трет-бутиловый эфир (с1) вводят во взаимодействие с тиобензимидазолом (а5) и получают соединение (с2), которое подвергают гидролизу в кислой среде и получают (с3). Это соединение вводят во взаимодействие с амином (с4) и получают (с5), которое подвергают гидролизу и получают производное бензимидазола согласно настоящему изобретению.

Амидирование-конденсацию можно осуществить обычным способом с использованием агента конденсации. В качестве агента конденсации можно назвать DCC, DIPC, EDC=WSCI, WSCI-HCl, BOP, DPPA и т.п., который можно использовать один или в сочетании с HONSu, HOBT, HOObt и т.п. Эту реакцию можно осуществить в подходящем растворителе, таком как ТГФ, хлороформ, трет-бутанол и т.п., при температуре от 0 до 200°C. Другие реакции можно осуществить так, как описано в способе синтеза (А).

Производное тиобензимидазола (1) согласно настоящему изобретению, где E представляет собой COOH, m равен 0 и G представляет собой простую эфирную связь, можно получить с помощью способа синтеза (D), описанного ниже (см. в конце описания).

В приведенных на схеме способа синтеза (D) формулах Z представляет галоген, и R¹, R², R³, A, J и X имеют значения, указанные выше.

В соответствии с указанным способом тиобензимидазол (а5) вводят во взаимодействие, например, с галогензамещенным спиртом (d1) и получают

соединение (d2). Его вводят во взаимодействие с производным фенола (d3) и получают простой эфир (d4), который подвергают гидролизу и получают производное бензимидазола (a8) согласно настоящему изобретению.

Этерификацию можно осуществить с использованием фосфина, такого как трифенилфосфин и трибутилфосфин, и азосоединения, такого как DEAD и TMAD, в подходящем растворителе, таком как N-метилморфолин и ТГФ, при температуре от 0 до 200°C по реакции Мицунобу или аналогичным ей реакциям. Другие реакции можно осуществить так, как описано в способе синтеза (A).

Производное тиобензимидазола (1) согласно настоящему изобретению, где E представляет собой тетразол и m равен 0, можно получить с помощью способа синтеза (E), описанного ниже (см. в конце описания).

В приведенных на схеме способа синтеза (E) формулах R¹, R², A, G, J и X имеют значения, указанные выше.

Нитрил (e1) вводят во взаимодействие с различными азисоединениями для превращения в тетразол (e2).

В качестве азисоединения можно назвать азид триалкилолова, такой как азид триметиллолова, и азотисто-водородную кислоту или ее аммониевую соль. Когда используют оловоорганический азид, его используют в 1-4-кратном молярном количестве относительно соединения (e1). Когда используют азотисто-водородную кислоту или ее аммониевую соль, можно использовать 1-5-кратное молярное количество азидата натрия или третичного амина, такого как хлорид аммония и триэтиламин, относительно соединения (e1). Каждую реакцию осуществляют при температуре от 0 до 200°C в растворителе, таком как толуол, бензол и ДМФА.

Производное тиобензимидазола (1) согласно настоящему изобретению, где m равен 1 или 2, можно получить с помощью способа синтеза (F), описанного ниже (см. в конце описания).

В приведенных на схеме способа синтеза (F) формулах R¹, R², R³, A, G, J и X имеют значения, указанные выше.

В соответствии с указанным способом, тиобензимидазол (a7) можно ввести во взаимодействие с пероксидом в подходящей среде и получить производное сульфоксида (f1) и/или производное сульфона (f2). В качестве используемого пероксида можно назвать пербензойную кислоту, м-хлорпербензойную кислоту, перуксусную кислоту, пероксид водорода и подобные соединения, и в качестве используемого растворителя можно назвать хлороформ, дихлорметан и т.п. Количество соединения (a7) относительно используемого пероксида выбирают в соответствующем широком интервале, предпочтительно, как правило, можно использовать 1,2-5-кратное молярное количество, но можно использовать и другое количество. Каждую реакцию осуществляют, как правило, при температуре примерно от 0 до 50°C и предпочтительно от 0°C до комнатной температуры и, как правило, завершают примерно через 4-20 часов.

Производное бензимидазола согласно настоящему изобретению при необходимости

можно превратить в приемлемую с медицинской точки зрения нетоксичную катионсодержащую соль. В качестве такой соли можно назвать соль, содержащую ион щелочного металла, такой как Na⁺ и K⁺; ион щелочно-земельного металла, такой как Mg²⁺ и Ca²⁺; ион металла, такой как Al³⁺ и Zn²⁺; или соль органического основания, такого как аммиак, триэтиламин, этилендиамин, пропандиамин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, пиридин, лизин, холин, этаноламин, N,N-диэтилэтанолламин, 4-гидроксипиперидин, глюкозамин и N-метилглюкамин. Среди них предпочтительны соли Na⁺, Ca²⁺, лизина, холина, N,N-диметилэтанолламина и N-метилглюкамина.

Производные бензимидазола согласно настоящему изобретению ингибируют химазную активность у человека. Точнее, их IC50 составляет не более 1000, предпочтительно - не менее 0,01 и менее 1000 и предпочтительнее - не менее 0,05 и менее 500. Производные бензимидазола согласно настоящему изобретению, обладающие таким исключительным ингибирующим химазу человека действием, можно использовать в качестве клинически приемлемых профилактических и/или лечебных средств при различных заболеваниях.

Производные бензимидазола согласно настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтических композиций вместе с фармацевтически приемлемыми носителями пероральным или парентеральным способом после придания им соответствующих различных лекарственных форм. Как парентеральные способы введения можно назвать внутривенный, подкожный, внутримышечный, чрескожный, ректальный, назальный способы введения и введение в виде глазных капель.

Лекарственные формы указанных фармацевтических композиций включают следующие формы. Например, в случае перорального введения можно назвать такие лекарственные формы, как таблетки, пилюли, гранулы, порошки, растворы, суспензии, сиропы и капсулы.

В данном случае таблетки формируют обычным способом с использованием фармацевтически приемлемого носителя, такого как эксципиент, связующее средство и средство, способствующее рассыпанию. Пилюли, гранулы и порошки также можно сформировать обычным способом с использованием эксципиента и т.п. Растворы, суспензии и сиропы можно получить обычным способом с использованием эфиров глицерина, спиртов, воды, растительных масел и т.п. Капсулы можно получить посредством заполнения капсулы, изготовленной из желатина, гранулами, порошком и раствором.

Среди парентеральных препаратов препараты, предназначенные для внутривенного, подкожного и внутримышечного введения, можно вводить посредством инъекций. В случае инъекций производное бензойной кислоты растворяют в растворимой в воде жидкости, такой как физиологический раствор, или в нерастворимой в воде жидкости, содержащей органический сложный эфир, например

пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, и растительное масло.

В случае чрескожного введения можно использовать такие лекарственные формы, как мази и кремы. Мази можно получить посредством смешивания производного бензойной кислоты с жиром или липидом, вазелином и т.п., а кремы можно получить посредством смешивания производного бензойной кислоты с эмульгатором.

В случае ректального введения для получения суппозитивов можно использовать мягкие желатиновые капсулы.

В случае назального введения можно использовать состав, содержащий жидкую или порошкообразную композицию. В качестве основы для жидкой композиции можно использовать воду, физиологический раствор, фосфатный буфер, ацетатный буфер и т.п., и такие композиции также могут содержать поверхностно-активное вещество, антиоксидант, стабилизатор, консервант и загуститель. В качестве основы для порошкообразной композиции можно назвать соли полиакриловой кислоты, хорошо растворимые в воде, низшие алкиловые эфиры целлюлозы, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, амилозу, пуллулан и т.п., которые являются водопоглощающими, или целлюлозы, крахмалы, белки, смолы, сшитые виниловые полимеры и т.п., которые плохо растворяются в воде и предпочтительно являются водопоглощающими. С другой стороны, такие вещества можно комбинировать. Кроме того, в случае порошкообразных композиций можно добавлять антиоксидант, краситель, консервант, дезинфицирующее средство, корригент и т.п. Такие жидкие и порошкообразные композиции можно вводить с использованием, например, устройства для распыления.

В случае введения глазных капель их можно использовать в виде водных или неводных глазных капель. Для водных глазных капель в качестве растворителя можно использовать воду, физиологический раствор и т.п. Когда в качестве растворителя используют стерильную воду, можно добавлять суспендирующее средство, такое как поверхностно-активное вещество, и полимерный загуститель, чтобы получить суспензию водных глазных капель. С другой стороны, можно добавить солилизатор, такой как неионное поверхностно-активное вещество, и получить раствор водных глазных капель. Для неводных глазных капель в качестве растворителя можно использовать неводный растворитель для инъекций, и их можно применять в виде раствора неводных глазных капель.

В случае, когда введение в глаза осуществляют способом, отличным от введения глазных капель, можно использовать такие лекарственные формы, как глазная мазь, раствор для примочек, наклейка (epipastic) и вкладыш.

В случае назального или перорального введения можно осуществлять ингаляцию раствора или суспензии производного бензимидазола согласно настоящему изобретению с обычно используемым фармацевтическим эксципиентом с использованием, например, аэрозоля для ингаляции, и т.п. С другой стороны,

производные бензимидазола согласно настоящему изобретению в форме лиофилизованного порошка можно вводить в легкие с использованием ингалятора, что дает возможность непосредственного контакта с легкими.

К указанным различным композициям при необходимости можно добавлять фармацевтически приемлемые носители, такие как изотоническое средство, консервант, дезинфицирующее средство, смачиватель, буфер, эмульгатор, диспрегирующее средство, стабилизатор и т.п.

Для осуществления стерилизации таких композиций их смешивают с антимикробным средством, обрабатывают, например, посредством фильтрации через задерживающий бактерии фильтр, нагревают, облучают и т.п. С другой стороны, можно получить стерильные твердые композиции, которые можно использовать, посредством растворения или суспендирования их в соответствующем стерильном растворе непосредственно перед применением.

Дозировки производных бензимидазола согласно настоящему изобретению изменяются в зависимости от типа заболевания, способа введения, состояния, возраста, пола, массы тела и т.п. пациента, но, как правило, в случае перорального введения они находятся в интервале от примерно 1 до 500 мг в сутки на пациента, предпочтительно - от 1 до 300 мг в сутки на пациента. В случае парентерального введения, такого как внутривенное, подкожное, внутримышечное, чрескожное, ректальное, назальное, капель в глаза и ингаляции, дозировки могут составлять примерно 0,1-100 мг в сутки на пациента, предпочтительно 0,3-30 мг в сутки на пациента.

Когда производные бензимидазола согласно настоящему изобретению используют в качестве профилактического средства, их можно вводить известными способами в зависимости от конкретных условий.

В качестве болезней, против которых направлены профилактические и/или лечебные средства согласно настоящему изобретению, можно назвать, например, заболевания органов дыхания, такие как бронхиальная астма, воспалительные/аллергические заболевания, такие как аллергический ринит, атопический дерматит и крапивница; болезни органов системы кровообращения, такие как склеротические повреждения сосудов, интраваскулярный стеноз, расстройства периферического кровообращения, почечная и сердечная недостаточность; заболевания, вызванные нарушением костно-хрящевого метаболизма, такие как ревматоидный артрит и остеоартрит.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет поясняться подробнее со ссылкой на препаративные примеры, рабочие примеры и примеры испытаний. Однако следует отметить, что эти примеры никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Ссылочный пример 1. Получение 5,6-диметилбензимидазол-2-тиола

К 5,6-диметилортофенилендиамину (4,5 г, 33 ммоль) в пиридине (40 мл) добавляют сероуглерод (40 мл, 0,66 моль). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 18 часов, к смеси добавляют воду, и затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом магния ее концентрируют, и остаток сушат при пониженном давлении при 80°C в течение 6 часов, и получают названное в заголовке соединение (4,1 г, выход 70%).

Ссылочный пример 2. Получение метилового эфира 2-(5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метилбензойной кислоты

К полученному 5,6-диметилбензимидазол-2-тиолу (89 мг, 0,50 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляют триэтиламин (84 мкл, 0,6 ммоль) и метиловый эфир 2-бромметилбензойной кислоты (137 мг, 0,6 ммоль). После перемешивания полученного раствора при 80 °C в течение 1,5 часов добавляют воду, и затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом магния ее концентрируют, и остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 3:1), и получают названное в заголовке соединение (146 мг, выход 90%). Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием масс-спектрометрии в сочетании с жидкостной хроматографией (ЖХ-м.-с.). Вычислено M=326,11, измерено (M+N)⁺=327,2.

Ссылочный пример 3

Способом, подобным способу в ссылочном примере 2, получают соединения, перечисленные далее. Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Этиловый эфир

3-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)пиридин-2-карбоновой кислоты

Вычислено M=341,12, найдено (M+N)⁺=342,2.

Метиловый эфир

2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)фуран-3-карбоновой кислоты

Вычислено M=316,09, найдено (M+N)⁺=317,2.

Метиловый эфир

3-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)тиофен-2-карбоновой кислоты

Вычислено M=332,07, найдено (M+N)⁺=333,2.

Метиловый эфир

2-(бензимидазол-2-илтиометил)бензойной кислоты

Вычислено M=298,08, найдено (M+N)⁺=299,2.

Этиловый эфир

3-(бензимидазол-2-илтиометил)пиридин-2-карбоновой кислоты

Вычислено M=313,09, найдено (M+N)⁺=314,2.

Метиловый эфир

3-(бензимидазол-2-илтиометил)тиофен-2-карбоновой кислоты

Вычислено M=304,03, найдено (M+N)⁺=305,2.

Метиловый эфир

2-(бензимидазол-2-илтиометил)фуран-3-карбоновой кислоты

Вычислено M=288,06, найдено (M+N)⁺=289,2.

Метиловый эфир

4-бензимидазол-2-илтиобутановой кислоты

Вычислено M=264,09, найдено (M+N)⁺=265,2.

Метиловый эфир

2-((5,6-дихлорбензимидазол-2-илтио)метил)5-хлорбензойной кислоты

Вычислено M=399,96, найдено (M+N)⁺=401,2.

Метиловый эфир

2-(бензимидазол-2-илтиометил)-5-хлорбензойной кислоты

Вычислено M=332,04, найдено (M+N)⁺=333,2.

Этиловый эфир

4-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)бутановой кислоты

Вычислено M=292,12, найдено (M+N)⁺=293,40.

Метиловый эфир

2-((5,6-дихлорбензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты

Вычислено M=366,00, найдено (M+N)⁺=367,0.

Метиловый эфир

2-((5,6-дихлорбензимидазол-2-илтио)метил)пиридин-3-карбоновой кислоты

Вычислено M=366,99, найдено (M+N)⁺=368,0.

Пример 1. Получение соединения №143

В предварительно высушенный реакционный сосуд загружают гидрид натрия (11 мг, 0,306 ммоль) и 2 мл тетрагидрофурана. К смеси добавляют метиловый эфир

2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (50 мг, 0,153 ммоль) и 1-хлорметилнафталин (69 мкл, 0,459 ммоль), полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 45 минут. Добавляют воду и затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом натрия ее концентрируют, остаток очищают

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 4:1), получают метиловый эфир 2-((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (выход 32%).

К метиловому эфиру

2-((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (23 мг, 0,08 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и метаноле (0,5 мл) добавляют 4 N водный раствор гидроксида натрия (0,25 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов для прекращения реакции добавляют 6 N соляную кислоту, и затем смесь экстрагируют этилацетатом.

Этилацетатную фазу промывают крепким рассолом и затем сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривают при пониженном давлении, и получают названное в заголовке соединение (24 мг, выход количественный).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=452,16, найдено
(M+N) ⁺=453,2.

Пример 2

Способом, подобным способу в рабочем примере 1, синтезируют соединения, указанные в таблицах 41-45, используя соединения, полученные в ссылочных примерах 2 или 3, и различные галогензамещенные производные. Соединения идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Пример 3. Получение соединения №547

К 5,6-диметилбензимидазол-2-тиолу (236 мг, 1,32 ммоль) в 2 мл диметилформамида добавляют триэтиламин (276 мкл, 1,98 ммоль) и трет-бутиловый эфир 2-(бромэтил)бензойной кислоты (538 мг, 1,99 ммоль), и смесь перемешивают при 80°C в течение 3 часов. После завершения реакции добавляют воду, и затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом натрия ее концентрируют, остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 3:1) и получают трет-бутиловый эфир 2-((5,6-диметил-безимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (288 мг, выход 59%).

трет-Бутиловый эфир

2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (30 мг, 0,082 ммоль) растворяют в 3 мл хлороформа, к полученному раствору последовательно добавляют триэтиламин (17 мкл, 0,123 ммоль) и бензоилхлорид (14 мкл, 0,123 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляют воду, и затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом натрия ее концентрируют, получают трет-бутиловый эфир

2-((5,6-диметил-1-(фенилкарбонил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (38 мг, выход количественный).

трет-Бутиловый эфир

2-((5,6-диметил-1-(фенилкарбонил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты растворяют в 1 мл дихлорметана, к полученному раствору добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции растворитель испаряют при пониженном давлении, и остаток сушат в течение ночи, и получают названное в заголовке соединение (33 мг, выход количественный).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=416,12, найдено
(M+N) ⁺=417,0.

Пример 4. Получение соединения №561

Названное в заголовке соединение получают способом, подобным способу в рабочем примере 3.

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=452,09, найдено
(M+N) ⁺=453,2.

Ссылочный пример 4. Получение 3-(нафтилметил)имидазоло-(5,4-b)пиридин-2-тиола

К 2-амино-3-нитропиридину (1680 мг, 12 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) добавляют гидрид натрия (75 мг, 0,55 ммоль) и 1-хлорметилнафталин (74 мкл, 0,55 ммоль). После перемешивания полученного раствора при 80°C в течение 17 часов к нему добавляют воду и смесь экстрагируют этиловым эфиром. После высушивания эфирной фазы над безводным сульфатом магния ее концентрируют и остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 4:1), получают

нафтилметил(3-нитро-(2-пиридил))амин (903 мг, выход 27%).

К нафтилметил(3-нитро(2-пиридил))амину (900 мг, 3,2 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляют 90,0 мг 10% Pd-C. После перемешивания полученного раствора при 50 °C в течение 8 часов в атмосфере водорода его фильтруют через целит для удаления Pd-C. Полученный раствор концентрируют и получают (3-амино(2-пиридил))нафтилметиламин (860 мг, выход 99%). К полученному (3-амино(2-пиридил)) нафтилметиламину (860 мг, 3,2 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют сероуглерод (6,1 мл, 102 ммоль). После кипячения полученного раствора с обратным холодильником при перемешивании в течение 12 часов его оставляют при комнатной температуре на 5 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и три раза промывают этанолом (5 мл). Его сушат при 80°C при пониженном давлении в течение 5 часов, и получают названное в заголовке соединение (555 мг, выход 56%).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=291,08, найдено
(M+N) ⁺=292,3.

Ссылочный пример 5. Получение 3-((2,5-диметилфенил)метил)имидазоло(5,4-b)пиридин-2-тиола

Названное в заголовке соединение синтезируют способом, подобным способу в ссылочном примере 4.

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=269,01, найдено
(M+N) ⁺=270,2.

Пример 5. Получение соединения №256
С использованием

3-(нафтилметил)имидазоло(5,4-b)пиридин-2-тиола (30 мг, 0,1 ммоль), полученного в ссылочном примере 4, способом, подобным способу в ссылочном примере 2, получают метиловый эфир

2-((3(нафтилметил)имидазоло(5,4-b)пиридин-2-илтио)метил)бензойной кислоты (30 мг, выход 70%).

Полученный таким образом метиловый эфир

2-((3-(нафтилметил)имидазоло(5,4-b)пиридин-2-илтио)метил)бензойной кислоты (30 мг, 0,068 ммоль) подвергают гидролизу способом, подобным способу в примере 1 и получают названное в заголовке соединение (18,3 мг, выход 66%).

Соединение идентифицируют по

молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=425,12, найдено (M+N) ⁺=426,1.

Пример 6

Соединения, указанные в табл.46, синтезируют с использованием соединений, полученных в ссылочных примерах 4 и 5, и различных производных галогензамещенных эфиров способом, подобным способу в примере 5.

Соединения идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Пример 7. Получение соединения №264

4-Метил-2-нитроанилин (913 мг, 6 ммоль) растворяют в ацетонитриле (18 мл), к полученному раствору добавляют безводную трифторуксусную кислоту (1,00 мл, 7,2 ммоль), и смесь подвергают кипячению с обратным холодильником в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток сушат и получают 4-метил-2-нитротрифторацетанилид (1,396 г, выход 94%).

4-Метил-2-нитротрифторацетанилид (1,396 г, 5,63 ммоль) растворяют в диметилформамиде (14 мл), затем при комнатной температуре последовательно добавляют карбонат калия (940 мг, 6,80 ммоль) и 1-хлорметилнафталин (1,15 г, 6,51 ммоль), и смесь нагревают до 100°C. Через 1 ч 40 мин добавляют 5 N водный раствор гидроксида натрия (7,5 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 минут. Через 15 минут смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду (180 мл), и смесь оставляют на ночь при 4 °C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат, получают ((1-нафтил)метил)(4-метил-2-нитрофенил)амин (1,587 г, выход 96%).

К

((1-нафтил)метил)(4-метил-2-нитрофенил)амин (1,0021 г, 3,43 ммоль) добавляют этанол (5 мл) и 1,4-диоксан (5 мл) и затем добавляют 2,058 M водный раствор гидроксида натрия (1 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником на масляной бане. Через 15 минут масляную баню убирают, и в смесь по частям добавляют цинковую пудру (897 мг, 13,72 ммоль). Затем смесь снова кипятят с обратным холодильником на масляной бане в течение 2 часов. Через 2 часа смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток растворяют в этилацетате (50 мл), и раствор дважды промывают крепким раствором (25 мл). После высушивания над сульфатом магния раствор концентрируют при пониженном давлении, остаток сушат и получают ((1-нафтил) метил) (2-амино-4-метилфенил) амин (943,1 мг) в виде коричневого масла.

Затем

((1-нафтил)метил)(2-амино-4-метилфенил)амин (943,1 мг, 3,59 ммоль) растворяют в этаноле (6,4 мл), к полученному раствору добавляют сероуглерод (7 мл, 116 ммоль), и затем смесь кипятят с обратным холодильником. Через 10 часов смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют этанол (2 мл), смесь перемешивают при комнатной температуре в

течение 30 минут и затем перемешивают на льду в течение 30 минут. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и сушат, и получают

((1-нафтил)метил)-6-метил-бензимидазол-2-тиол (459,1 мг, выход 44%, 2 стадии).

((1-Нафтил)метил)-6-метилбензимидазол-2-тиол (431,1 мг, 1,42 ммоль) растворяют в диметилформамиде (12 мл), к полученному раствору добавляют триэтиламин (0,296 мл, 2,12 ммоль) и метиловый эфир 2-бромметилбензойной кислоты (390,1 мг, 1,70 ммоль), смесь греют при 80°C. Через 5 часов 50 минут добавляют триэтиламин (0,296 мл, 2,12 ммоль) и метиловый эфир 2-бром-метилбензойной кислоты (325 мг, 1,42 ммоль), и смесь греют в течение 1 часа 10 минут. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток растворяют в этилацетате (80 мл), раствор дважды промывают водой (30 мл) и сушат над сульфатом магния. Растворитель испаряют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из этилацетата и гексана, и получают 410 мг вещества, а маточную жидкость очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 6:1) и извлекают 87 мг той же фракции, что и кристаллы - всего 497 мг метилового эфира 2-((1-((1-нафтил)метил)-6-метилбензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (выход 78%).

Метиловый эфир

2-((1-((1-нафтил)метил)-6-метилбензимидазол-2-илтио) метил) бензойной кислоты (497 мг, 1,098 ммоль) растворяют в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) и к полученному раствору добавляют 4 N водный раствор гидроксида лития (6,86 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов 30 минут к смеси для прекращения реакции добавляют насыщенный водный раствор лимонной кислоты (10 мл), смесь концентрируют при пониженном давлении для уменьшения количества растворителя примерно до 1/3 начального объема, полученный остаток растворяют в этилацетате (80 мл) и промывают пять раз водой (20 мл). После концентрирования органического слоя при пониженном давлении к остатку добавляют ацетонитрил (10 мл), этот раствор снова концентрируют при пониженном давлении, и полученные кристаллы отфильтровывают и сушат, получают названное в заголовке соединение (439,1 мг, выход 91%).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=438,14, найдено (M+N) ⁺=439,3.

Пример 8. Получение соединения №272

Названное в заголовке соединение получают способом, подобным способу в рабочем примере 7.

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=454,14, найдено (M+N) ⁺=455,3.

Пример 9. Получение соединения №65

2-Нитроанилин (829 мг, 6 ммоль) и 1-метилиндолкарбоксальдегид (1242 мг, 7,8 ммоль) растворяют в 20 мл

тетрагидрофурана, к полученному раствору последовательно добавляют уксусную кислоту (200 мкл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5087 мг, 24 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, затем осуществляют экстракцию этилацетатом, экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, и испаряют растворитель. После очистки посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 95:5) получают ((1-метилиндол-3-ил)метил)(2-нитрофенил)амин (264 мг, выход 18%).

((1-Метилиндол-3-ил)метил)(2-нитрофенил)амин (264 мг, 0,939 ммоль) растворяют в этаноле (10 мл), к раствору добавляют Pd-C (50 мг, 10% Pd, 0,047 ммоль), и смесь перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции Pd-C отфильтровывают, растворитель испаряют, и получают ((1-метилиндол-3-ил)метил)(2-аминофенил)амин (212 мг, выход 90%).

((1-Метилиндол-3-ил)метил)(2-аминофенил)амин (212 мг, 0,845 ммоль) растворяют в пиридине (1 мл) и к раствору добавляют сероуглерод (1 мл, 16,9 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1 часа. После испарения растворителя остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 2:1) и получают ((1-метилиндол-3-ил)метил)бензимидазол-2-тиол (96 мг, выход 39%).

В предварительно высушенный реакционный сосуд загружают гидрид натрия (12 мг, 0,342 ммоль) и диметилформамид (2 мл). К этой смеси добавляют ((1-метилиндол-3-ил)метил)бензимидазол-2-тиол (50 мг, 0,171 ммоль) и метиловый эфир 2-бромметилбензойной кислоты (59 мг, 0,257 ммоль), и затем смесь перемешивают при 60 °C в течение 1 часа. К смеси добавляют воду и затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом натрия ее концентрируют, остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 2:1), и получают метиловый эфир 2-((1-((1-метил-индол-3-ил)метил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (54 мг, выход 74%).

К метиловому эфиру 2-((1-((1-метилиндол-3-ил)метил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (54 мг, 0,122 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (1 мл) добавляют 4 N водный раствор гидроксида лития (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи для прекращения реакции добавляют 6 N соляную кислоту, затем смесь экстрагируют этилацетатом. После промывания этилацетатной фазы крепким рассолом ее сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель испаряют при пониженном давлении, и получают названное в заголовке соединение (48 мг, выход 92%).

Соединение идентифицируют по

молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено $M=427,14$, найдено $(M+N)^+=428,2$.

Пример 10

5 Соединения, указанные в табл. 47, синтезируют с использованием различных производных галогензамещенных эфиров способом, подобным способу в рабочем примере 9. Соединения идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Пример 11. Получение соединения №51

10 Гидрид натрия (104 мг, 2,86 ммоль) и тетрагидрофуран (16 мл) загружают в предварительно высушенный реакционный сосуд. К смеси добавляют метиловый эфир 2-(бензимидазол-2-илтио)метил) бензойной кислоты (428 мг, 1,43 ммоль) и трет-бутиловый эфир 2-(бромметил) бензойной кислоты (466 мг, 3,46 ммоль), затем смесь перемешивают при 60 °C в течение 50 минут. К смеси добавляют воду, затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом натрия ее концентрируют, остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 3:1), и получают метиловый эфир 2-((1-((2-((трет-бутил)оксикарбонил)фенил)метил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (495 мг, выход 71%).

30 К метиловому эфиру 2-((1-((2-((трет-бутил)оксикарбонил)фенил)метил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (248 мг, 0,51 ммоль) добавляют 4 N раствор хлороводорода (HCl) в диоксане (1,28 мл, 5,1 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После испарения растворителя остаток сушат при пониженном давлении и получают 2-((2-((2-метоксикарбонил)фенил)метилтио)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойную кислоту (220 мг, выход количественный).

40 2-((2-((2-Метоксикарбонил)фенил)метилтио)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойную кислоту (180 мг, 0,42 ммоль) растворяют в хлороформе (6 мл), к полученному раствору последовательно добавляют НОBT (68 мг, 0,504 ммоль), анилин (46 мкл, 0,504 ммоль), трет-бутанол (1,2 мл) и EDCI (97 мг, 0,504 ммоль), смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляют воду, и затем осуществляют экстракцию дихлорметаном. После высушивания экстракта над безводным сульфатом натрия его фильтруют и испаряют растворитель. Остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 3:2), и получают метиловый эфир 2-((1-((2-(N-фенилкарбамоил)фенил)метилтио)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (86 мг, выход 40%).

55 К полученному таким образом метиловому эфиру 2-((1-((2-(N-фенилкарбамоил)фенил)метилтио)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (86 мг, 0,169 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (1 мл) добавляют 4 N водный раствор гидроксида лития (0,5 мл), смесь перемешивают при 60 °C в течение примерно 2 часов. Добавляют

для прекращения реакции 6 N соляную кислоту, и смесь экстрагируют этилацетатом. После промывания этилацетатной фазы крепким рассолом ее сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель испаряют при пониженном давлении, и получают названное в заголовке соединения (83 мг, выход количественный).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено $M=493,15$, найдено $(M+N)^+=494,2$.

Пример 12

Способом, подобным способу в рабочем примере 11, с использованием различных эфиров производных бензойной кислоты получают соединения, перечисленные в табл. 48.

Соединения идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Пример 13. Получение соединения №619

Гидрид натрия (400 мг, 10,0 ммоль) и диметилформамид (30 мл) загружают в предварительно высушенный реакционный сосуд. К смеси добавляют метиловый эфир 2-(бензимидазол-2-илтиометил) бензойной кислоты (1500 мг, 5,0 ммоль) и трет-бутиловый эфир бромуксусной кислоты (1463 мг, 7,5 ммоль), затем смесь перемешивают при 80°C в течение 2 часов. К смеси добавляют воду, и затем смесь экстрагируют эфиром. После высушивания эфирной фазы над безводным сульфатом натрия ее концентрируют, остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 5:1), и получают трет-бутиловый эфир 2-(2-((2-(метоксикарбонил)фенил)метилтио)бензимидазолил)уксусной кислоты (1298 мг, выход 63%).

К трет-бутиловому эфиру 2-(2-((2-(метоксикарбонил)фенил)метилтио)бензимидазолил)уксусной кислоты (1290 мг, 3,13 ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту (15 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После испарения растворителя остаток сушат при пониженном давлении, и получают 2-(2-((2-(метоксикарбонил)фенил)метилтио)бензимидазолил)уксусную кислоту (715 мг, выход 64%).

2-(2-((2-Метоксикарбонил)фенил)метилтио)бензимидазолил)уксусную кислоту (35 мг, 0,1 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (3 мл), к полученному раствору добавляют анилин (11,2 мг, 0,12 ммоль) и EDCI (23 мг, 0,12 ммоль), затем смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляют воду, затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания экстракта над безводным сульфатом натрия его фильтруют и упаривают растворитель. Остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 3:2), и получают метиловый эфир 2-(1-((N-фенилкарбамоил)метил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (27,5 мг, выход 64%).

Полученный таким образом метиловый эфир 2-(1-((N-фенилкарбамоил)метил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (20 мг,

0,046 ммоль) подвергают гидролизу таким же способом, как в рабочем примере 1, и получают названное в заголовке соединения (6,9 мг, выход 36%).

5 Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено $M=417,11$, найдено $(M+N)^+=418,0$.

Пример 14

10 Способом, подобным способу в примере 13, с использованием различных производных анилина получают соединения, перечисленные в приведенной ниже табл.49.

Соединения идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

15 Ссылочный пример 6. Получение метилового эфира

2-((1-(2-гидроксиэтил)-5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты

20 К полученному в ссылочном примере 2 метиловому эфиру

2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (326 мг, 1 ммоль) в

25 диметилформамиде добавляют карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль) и 2-бромэтанол (150 мг, 1,2 ммоль), и полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 12 часов.

После завершения реакции реакцию смесь экстрагируют эфиром, и из экстракта испаряют растворитель. Остаток очищают посредством колоночной

30 флэш-хроматографии (гексан:этилацетат = 4:1) и получают названное в заголовке соединения (248 мг, выход 67%).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

35 Вычислено $M=370,14$, найдено $(M+N)^+=371,2$.

Пример 15. Получение соединения №736

40 К метиловому эфиру

2-((1-(2-гидроксиэтил)-5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (45 мг,

0,23 ммоль) в N-метилморфолине (3 мл) добавляют PPh_3 (62 мг, 0,24 ммоль) и DEAD

(10,6 мл, 40% раствор в толуоле, 0,24 ммоль), и смесь перемешивают при

45 комнатной температуре. Через 10 минут к смеси добавляют фенол (11,3 мг, 0,12 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 12 часов. Растворитель испаряют, и остаток очищают

50 посредством тонкослойной хроматографии (гексан:этилацетат = 1:1), получают метиловый эфир

2-((5,6-диметил-1-(2-феноксиэтил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (44 мг,

выход 81%).

55 С использованием метилового эфира

2-((5,6-диметил-1-(2-феноксиэтил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензойной кислоты (35 мг,

0,078 ммоль) осуществляют гидролиз

60 способом, подобным способу в примере 1, и получают названное в заголовке соединения (31 мг, выход 94%). Соединение

идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено $M=432,15$, найдено $(M+N)^+=433,2$.

Пример 16

С использованием различных производных фенола способом, подобным способу в примере 15, получают соединения,

перечисленные в табл. 50.

Соединения идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Пример 17. Получение соединения №825
К полученному в примере 2 эфиру соединения №68 (33 мг, 0,075 ммоль) в дихлорметане при охлаждении на льду добавляют 50-60% м-хлорпербензойную кислоту (26 мг, 0,083 ммоль). После перемешивания полученного раствора при охлаждении на льду в течение 2 часов добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, и полученный раствор экстрагируют хлороформом. После промывания хлороформной фазы водой ее концентрируют, остаток очищают посредством тонкослойной хроматографии (гексан:этилацетат = 1:1), и получают метиловый эфир 2-((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)бензимидазол-2-ил)сульфонил)метил)бензойной кислоты (7,1 мг, выход 21%).

Указанное соединение подвергают гидролизу способом, подобным способу в примере 1, и получают названное в заголовке соединение (5,2 мг, выход 76%).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=440,12, найдено (M+N)⁺=441,3.

Пример 18. Получение соединения №869
К полученному в примере 2 эфиру соединения №37 (39 мг, 0,094 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при охлаждении на льду добавляют 50-60% м-хлорпербензойную кислоту (64 мг, 0,374 ммоль). После перемешивания полученного раствора при комнатной температуре в течение 4 часов добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, и полученный раствор экстрагируют хлороформом. После промывания хлороформной фазы водой ее концентрируют, остаток очищают посредством тонкослойной флэш-хроматографии (гексан:этилацетат = 5:1), и получают метиловый эфир 2-(((1-((2,5-диметилфенил)метил)бензимидазол-2-ил)сульфонил)метил)бензойной кислоты (37 мг, выход 87%).

Способом, подобным способу в примере 1, метиловый эфир 2-(((1-((2,5-диметилфенил)метил)бензимидазол-2-ил)сульфонил)-метил)бензойной кислоты (64 мг, 0,14 ммоль) подвергают гидролизу, и получают названное в заголовке соединение (53 мг, выход 87%).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=434,13, найдено (M+N)⁺=435,2.

Пример 19

Способом, подобным способу в примере 18, с использованием сложных эфиров соединений, полученных в рабочем примере 2, синтезируют соединения, перечисленные в табл.51. Соединения идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Пример 20. Получение соединения №952
К 5,6-диметилбензимидазол-2-тиолу (713 мг, 4 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляют триэтиламин (836 мкл, 6 ммоль) и

2-бромметилбензонитрил (1176 мг, 6 ммоль). После перемешивания при 80 °С в течение ночи к смеси добавляют воду, и затем смесь экстрагируют этилацетатом. После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом натрия ее концентрируют, остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 3:2), и получают 2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензолкарбонитрил (1159 мг, выход 99%).

В предварительно высушенный реакционный сосуд загружают гидрид натрия (178 мг, 4,90 ммоль) и тетрагидрофуран (30 мл). К смеси добавляют

2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензолкарбонитрил (719 мг, 2,45 ммоль) и 2,5-дихлорбензилхлорид (543 мкл, 4,90 ммоль), и смесь перемешивают при 60 °С в течение 40 минут. К смеси добавляют воду, и затем смесь экстрагируют этилацетатом.

После высушивания этилацетатной фазы над безводным сульфатом натрия ее концентрируют, остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 3:1), и получают

2-(((1-((2,5-диметилфенил)метил)-5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензолкарбонитрил (370 мг, выход 37%).

2-(((1-((2,5-Диметилфенил)метил)-5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензолкарбонитрил (165 мг, 0,401 ммоль) растворяют в толуоле (3 мл), к полученному раствору добавляют Me₃SnN₃ (124 мг, 0,602 ммоль), и смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. После завершения реакции растворитель испаряют, и остаток очищают посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 19:1), и получают названное в заголовке соединение (75 мг, выход 41%).

Соединение идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Вычислено M=454,19, найдено (M+N)⁺=455,2.

Пример 21

Способом, подобным способу в примере 20, получают соединения, перечисленные в табл. 52.

Соединения идентифицируют по молекулярной массе с использованием ЖХ-м.-с.

Пример 22. Получение рекомбинантной химазы тучных клеток человека

Рекомбинантную прохимазу тучных клеток человека получали в соответствии со способом, описанным Urada et al. (Journal of Biological Chemistry, 266: 17173, 1991). В соответствии с указанным способом культуральный супернатант клеток насекомого (Tn5), инфицированных рекомбинантным бакуловиром, содержащим кДНК, кодирующую химазу тучных клеток человека, очищали с помощью гепарин-сефарозы (Pharmacia). После последующей активации химазы по способу, описанному Murakami et al. (Journal of Biological Chemistry, 270: 2218, 1995), ее очищали с помощью гепарин-сефарозы, и получали активированную химазу тучных клеток человека.

Пример 23. Определение активности ингибирования рекомбинантной химазы тучных клеток человека

После того как раствор, содержащий соединение согласно настоящему изобретению в ДМСО (2 мкл), добавляли к 50 мкл буфера А (0,5-3,0 М NaCl, 50 мМ трис-НСl, рН 8,0), содержащему 1-5 нг активированной химазы тучных клеток человека, полученной в рабочем примере 22, к полученному раствору добавляли 50 мкл буфера А, содержащего в качестве субстрата 0,5 мМ

сукцинилаланилгистидилпролилфенилаланил паранитроанилида (Waschem), и смесь оставляли для реакции при комнатной температуре на 5 минут. Чтобы оценить ингибирующую активность, проводили измерения изменений поглощения при 405 нм со временем.

В результате для соединений №№63, 64, 65, 143, 174, 256, 264, 272, 311, 354, 319, 349, 358, 395, 401 и 402 наблюдали IC50 не менее 1 нМ, но менее 10 нМ, и для соединений №№37, 50, 84, 115, 117, 119, 121, 123, 130, 147, 168, 256, 320, 321, 324, 352, 355, 364, 380, 392, 398, 444, 455, 459, 460, 506, 863, 866 и 869 наблюдали IC50 не менее 10 нМ и не более 100 нМ.

Как описано выше, производные бензимидазола согласно настоящему изобретению проявляют сильную ингибирующую активность в отношении химазы. Таким образом, показано, что производные бензимидазола согласно настоящему изобретению являются клинически применимыми ингибиторами в отношении активности химазы у человека и могут использоваться для профилактики и/или лечения различных заболеваний, в которые вносит вклад химаза человека.

Пример 24. Получение таблеток

Получают таблетки, содержащие на таблетку следующие ингредиенты.

Соединение (№37) 50 мг

Лактоза 230 мг

Картофельный крахмал 80 мг

Поливинилпирролидон 11 мг

Стеарат магния 5 мг

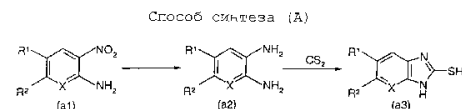
Соединение согласно настоящему изобретению (соединение, полученное в рабочем примере 2), лактозу и картофельный крахмал смешивают, и эту смесь равномерно пропитывают 20% раствором поливинилпирролидона в этаноле. Смесь фильтруют через сито 20 меш, сушат при 45 °С и снова просеивают через сито 15 меш. Гранулы, полученные таким образом, смешивают со стеаратом магния и прессуют в таблетки.

Промышленная применимость

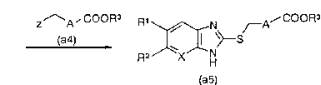
Производные тиобензимидазола согласно настоящему изобретению и их приемлемые с медицинской точки зрения соли обнаруживают сильную активность в отношении ингибирования химазы человека. Таким образом, указанные производные тиобензимидазола и их приемлемые с медицинской точки зрения соли можно применять как ингибиторы химазы человека, в качестве клинически приемлемых профилактических и/или лечебных средств

при заболеваниях органов дыхания, заболеваниях органов системы кровообращения или заболеваниях, вызванных нарушением костно-хрящевого метаболизма.

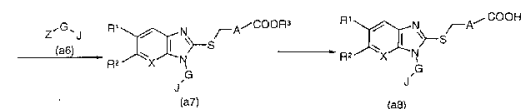
5



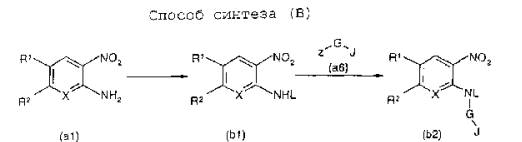
10



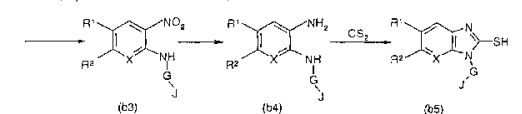
15



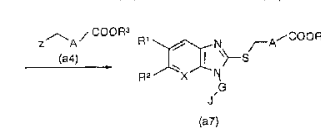
20



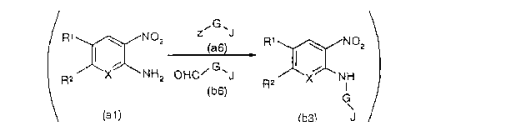
25



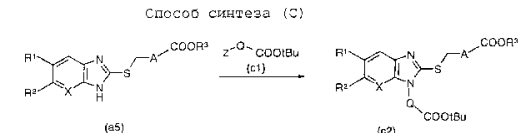
30



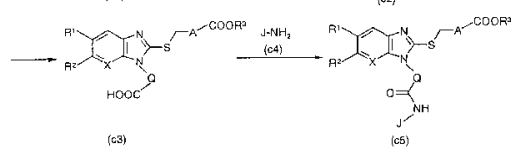
35



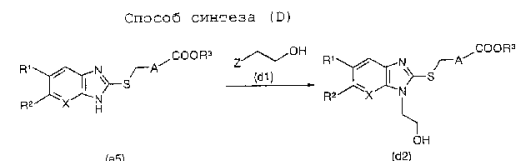
40



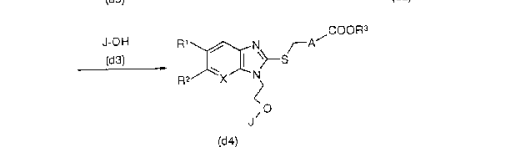
45



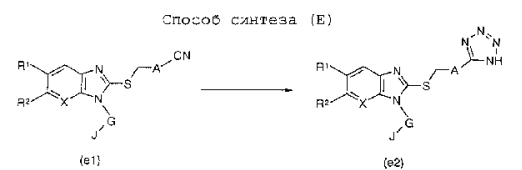
50



55



60



Способ синтеза (2)

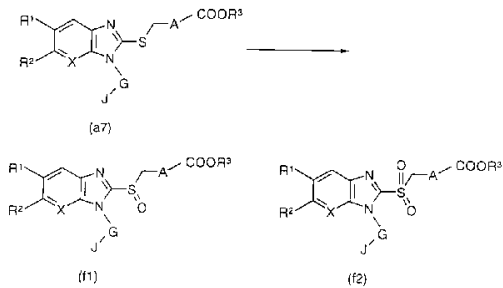


ТАБЛИЦА 1

Соединение №	R	R'	SCH ₂ -A	B	G	J	m	X
1	H	F	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	J1	0	CH
2	H	H	A1	COOH	CH ₂	J2	0	CH
3	H	H	A1	COOH	CH ₂	J3	0	CH
4	H	H	A1	COOH	CH ₂	J4	0	CH
5	H	H	A1	COOH	CH ₂	J5	0	CH
6	H	H	A1	COOH	CH ₂	J6	0	CH
7	H	H	A1	COOH	CH ₂	J7	0	CH
8	F	H	A1	COOH	CH ₂	J8	0	CH
9	F	H	A1	COOH	CH ₂	J9	0	CH
10	F	H	A1	COOH	CH ₂	J10	0	CH
11	H	H	A1	COOH	CH ₂	J11	0	CH
12	H	H	A1	COOH	CH ₂	J12	0	CH
13	H	H	A1	COOH	CH ₂	J13	0	CH
14	H	H	A1	COOH	CH ₂	J14	0	CH
15	H	H	A1	COOH	CH ₂	J15	0	CH
16	H	H	A1	COOH	CH ₂	J16	0	CH
17	H	H	A1	COOH	CH ₂	J17	0	CH
18	H	H	A1	COOH	CH ₂	J18	0	CH
19	H	F	A1	COOH	CH ₂	J19	0	CH
20	H	F	A1	COOH	CH ₂	J20	0	CH
21	H	F	A1	COOH	CH ₂	J21	0	CH
22	H	H	A1	COOH	CH ₂	J22	0	CH
23	H	H	A1	COOH	CH ₂	J23	0	CH
24	H	H	A1	COOH	CH ₂	J24	0	CH
25	H	H	A1	COOH	CH ₂	J25	0	CH

ТАБЛИЦА 2

Соединение №	R	R'	SCH ₂ -A	B	G	J	m	X
26	H	H	A1	COOH	CH ₂	J26	0	CH
27	F	H	A1	COOH	CH ₂	J27	0	CH
28	H	H	A1	COOH	CH ₂	J28	0	CH
29	H	H	A1	COOH	CH ₂	J29	0	CH
30	H	H	A1	COOH	CH ₂	J30	0	CH
31	H	H	A1	COOH	CH ₂	J31	0	CH
32	H	H	A1	COOH	CH ₂	J32	0	CH
33	H	H	A1	COOH	CH ₂	J33	0	CH
34	H	H	A1	COOH	CH ₂	J34	0	CH
35	H	H	A1	COOH	CH ₂	J35	0	CH
36	H	H	A1	COOH	CH ₂	J36	0	CH
37	H	F	A1	COOH	CH ₂	J37	0	CH
38	H	H	A1	COOH	CH ₂	J38	0	CH
39	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	0	CH
40	H	H	A1	COOH	CH ₂	J40	0	CH
41	F	H	A1	COOH	CH ₂	J41	0	CH
42	H	H	A1	COOH	CH ₂	J42	0	CH
43	H	H	A1	COOH	CH ₂	J43	0	CH
44	H	H	A1	COOH	CH ₂	J44	0	CH
45	H	H	A1	COOH	CH ₂	J45	0	CH
46	H	H	A1	COOH	CH ₂	J46	0	CH
47	H	H	A1	COOH	CH ₂	J47	0	CH
48	H	H	A1	COOH	CH ₂	J48	0	CH
49	H	H	A1	COOH	CH ₂	J49	0	CH
50	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	0	CH

ТАБЛИЦА 3

Соединение №	R	R'	SCH ₂ -A	B	G	J	m	X
51	H	H	A1	COOH	CH ₂	J51	0	CH
52	H	H	A1	COOH	CH ₂	J52	0	CH
53	H	H	A1	COOH	CH ₂	J53	0	CH
54	H	H	A1	COOH	CH ₂	J54	0	CH
55	H	H	A1	COOH	CH ₂	J55	0	CH
56	H	H	A1	COOH	CH ₂	J56	0	CH
57	H	H	A1	COOH	CH ₂	J57	0	CH
58	H	H	A1	COOH	CH ₂	J58	0	CH
59	H	H	A1	COOH	CH ₂	J59	0	CH
60	H	H	A1	COOH	CH ₂	J60	0	CH
61	F	H	A1	COOH	CH ₂	J61	0	CH
62	H	H	A1	COOH	CH ₂	J62	0	CH
63	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	0	CH
64	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	0	CH
65	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	0	CH
66	H	H	A1	COOH	CH ₂	J66	0	CH
67	H	H	A1	COOH	CH ₂	J67	0	CH
68	H	H	A1	COOH	CH ₂	J68	0	CH
69	H	H	A1	COOH	CH ₂	J69	0	CH
70	H	H	A1	COOH	CH ₂	J70	0	CH
71	H	H	A1	COOH	CH ₂	J71	0	CH
72	H	H	A1	COOH	CH ₂	J72	0	CH
73	H	H	A1	COOH	CH ₂	J73	0	CH
74	H	H	A1	COOH	CH ₂	J74	0	CH
75	F	H	A1	COOH	CH ₂	J75	0	CH

ТАБЛИЦА 4

Соединение №	R	R'	SCH ₂ -A	B	G	J	m	X
76	H	H	A1	COOH	CH ₂	J76	0	CH
77	H	H	A1	COOH	CH ₂	J77	0	CH
78	H	H	A1	COOH	CH ₂	J78	0	CH
79	H	H	A1	COOH	CH ₂	J79	0	CH
80	H	H	A1	COOH	CH ₂	J80	0	CH
81	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J81	0	CH
82	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J82	0	CH
83	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J83	0	CH
84	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J84	0	CH
85	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J85	0	CH
86	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J86	0	CH
87	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J87	0	CH
88	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J88	0	CH
89	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J89	0	CH
90	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J90	0	CH
91	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J91	0	CH
92	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J92	0	CH
93	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J93	0	CH
94	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J94	0	CH
95	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J95	0	CH
96	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J96	0	CH
97	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J97	0	CH
98	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J98	0	CH
99	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J99	0	CH
100	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J100	0	CH

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 5

Соединение У	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	E	G	J	m	X
101	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	121	0	CH
102	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	122	0	CH
103	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	123	0	CH
104	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	124	0	CH
105	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	125	0	CH
106	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	126	0	CH
107	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	127	0	CH
108	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	128	0	CH
109	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	129	0	CH
110	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	130	0	CH
111	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	131	0	CH
112	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	132	0	CH
113	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	133	0	CH
114	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	134	0	CH
115	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	135	0	CH
116	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	136	0	CH
117	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	137	0	CH
118	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	138	0	CH
119	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	139	0	CH
120	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	140	0	CH
121	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	141	0	CH
122	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	142	0	CH
123	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	143	0	CH
124	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	144	0	CH
125	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	145	0	CH

ТАБЛИЦА 6

Соединение У	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	E	G	J	m	X
126	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	146	0	CH
127	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	147	0	CH
128	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	148	0	CH
129	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	149	0	CH
130	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	150	0	CH
131	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	151	0	CH
132	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	152	0	CH
133	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	153	0	CH
134	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	154	0	CH
135	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	155	0	CH
136	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	156	0	CH
137	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	157	0	CH
138	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	158	0	CH
139	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	159	0	CH
140	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	160	0	CH
141	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	161	0	CH
142	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	162	0	CH
143	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH
144	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH
145	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	165	0	CH
146	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	166	0	CH
147	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	167	0	CH
148	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	168	0	CH
149	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	169	0	CH
150	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	170	0	CH

ТАБЛИЦА 7

Соединение У	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	E	G	J	m	X
151	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	171	0	CH
152	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	172	0	CH
153	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	173	0	CH
154	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	174	0	CH
155	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	175	0	CH
156	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	176	0	CH
157	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	177	0	CH
158	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	178	0	CH
159	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	179	0	CH
160	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	180	0	CH
161	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	181	0	CH
162	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	182	0	CH
163	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	183	0	CH
164	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	184	0	CH
165	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	185	0	CH
166	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	186	0	CH
167	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	187	0	CH
168	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	188	0	CH
169	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	189	0	CH
170	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	190	0	CH
171	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	191	0	CH
172	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	192	0	CH
173	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	193	0	CH
174	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	194	0	CH
175	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	195	0	CH

ТАБЛИЦА 8

Соединение У	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	E	G	J	m	X
176	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	196	0	CH
177	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	197	0	CH
178	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	198	0	CH
179	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	199	0	CH
180	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂ CH ₂	200	0	CH
181	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	201	0	CH
182	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	202	0	CH
183	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	203	0	CH
184	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	204	0	CH
185	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	205	0	CH
186	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	206	0	CH
187	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	207	0	CH
188	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	208	0	CH
189	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	209	0	CH
190	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	210	0	CH
191	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	211	0	CH
192	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	212	0	CH
193	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	213	0	CH
194	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	214	0	CH
195	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	215	0	CH
196	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	216	0	CH
197	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	217	0	CH
198	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		A1	COOH	CH ₂	218	0	CH
199	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂ CH ₂	219	0	CH
200	-OCH ₂ O-		A1	COOH	CH ₂	220	0	CH

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 9

Соединение	R ¹	R ²	SCN-A	B	G	I	m	X
201	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	110	0	CH	
202	-CCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	118	0	CH	
203	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	121	0	CH	
204	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	128	0	CH	
205	-SCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	135	0	CH	
206	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	137	0	CH	
207	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	139	0	CH	
208	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	143	0	CH	
209	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	146	0	CH	
210	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	150	0	CH	
211	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	154	0	CH	
212	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	165	0	CH	
213	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	164	0	CH	
214	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	165	0	CH	
215	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	166	0	CH	
216	-OCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	167	0	CH	
217	-CCH ₃ -	A1	COOH	CH ₃	171	0	CH	
218	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂ CH ₃	11	0	CH	
219	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	14	0	CH	
220	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	110	0	CH	
221	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	118	0	CH	
222	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	135	0	CH	
223	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	137	0	CH	
224	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	139	0	CH	
225	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	160	0	CH	

ТАБЛИЦА 10

Соединение	R ¹	R ²	SCN-A	B	G	I	m	X
226	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH	
227	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH	
228	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	165	0	CH	
229	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	167	0	CH	
230	-OCH ₂ CH ₃ -	A1	COOH	CH ₂	171	0	CH	
231	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂ CH ₃	11	0	CH
232	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	14	0	CH
233	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	110	0	CH
234	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	118	0	CH
235	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	135	0	CH
236	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	137	0	CH
237	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	139	0	CH
238	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	160	0	CH
239	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH
240	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH
241	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	165	0	CH
242	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	167	0	CH
243	OMe	OMe	A1	COOH	CH ₂	171	0	CH
244	F	F	A1	COOH	CH ₂	135	0	CH
245	F	F	A1	COOH	CH ₂	137	0	CH
246	F	F	A1	COOH	CH ₂	139	0	CH
247	F	F	A1	COOH	CH ₂	150	0	CH
248	F	F	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH
249	F	F	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH
250	F	F	A1	COOH	CH ₂	165	0	CH

ТАБЛИЦА 11

Соединение	R ¹	R ²	SCN-A	B	G	I	m	X
251	F	F	A1	COOH	CH ₂	167	0	CH
252	H	H	A1	COOH	CH ₂	135	0	N
253	H	H	A1	COOH	CH ₂	137	0	N
254	H	H	A1	COOH	CH ₂	139	0	N
255	H	H	A1	COOH	CH ₂	150	0	N
256	H	H	A1	COOH	CH ₂	163	0	N
257	H	H	A1	COOH	CH ₂	164	0	N
258	H	H	A1	COOH	CH ₂	165	0	N
259	F	H	A1	COOH	CH ₂	157	0	N
260	Me	H	A1	COOH	CH ₂	135	0	CH
261	Me	H	A1	COOH	CH ₂	137	0	CH
262	Me	H	A1	COOH	CH ₂	139	0	CH
263	Me	H	A1	COOH	CH ₂	150	0	CH
264	Me	H	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH
265	Me	H	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH
266	Me	H	A1	COOH	CH ₂	165	0	CH
267	Me	H	A1	COOH	CH ₂	167	0	CH
268	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	135	0	CH
269	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	137	0	CH
270	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	139	0	CH
271	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	150	0	CH
272	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH
273	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH
274	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	165	0	CH
275	OMe	H	A1	COOH	CH ₂	167	0	CH

ТАБЛИЦА 12

Соединение	R ¹	R ²	SCN-A	B	G	I	m	X
276	OBt	H	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH
277	OBt	H	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH
278	OBt	H	A1	COOH	CH ₂	155	0	CH
279	CF3	H	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH
280	CF3	H	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH
281	CF3	H	A1	COOH	CH ₂	165	0	CH
282	CN	H	A1	COOH	CH ₂	163	0	CH
283	CN	H	A1	COOH	CH ₂	164	0	CH
284	CN	H	A1	COOH	CH ₂	165	0	CH
285	Cl	H	A1	COOH	CH ₂	163	0	N
286	Cl	H	A1	COOH	CH ₂	164	0	N
287	Cl	H	A1	COOH	CH ₂	165	0	N
288	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	135	0	CH
289	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	137	0	CH
290	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	139	0	CH
291	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	163	0	CH
292	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	164	0	CH
293	Me	Me	A2	COOH	CH ₂	165	0	CH
294	Me	Me	A2	COOH	CH ₂ CH ₃	11	0	CH
295	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	11	0	CH
296	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	135	0	CH
297	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	137	0	CH
298	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	139	0	CH
299	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	160	0	CH
300	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	163	0	CH

ТАБЛИЦА 13

Соединение #	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	B	G	J	m	X
301	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	164	0	CH
302	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	165	0	CH
303	Me	Me	A3	COOH	CH ₂	167	0	CH
304	Me	Me	A3	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
305	Me	Me	A3	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
306	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	171	0	CH
307	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	135	0	CH
308	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	137	0	CH
309	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	139	0	CH
310	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	160	0	CH
311	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	163	0	CH
312	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	164	0	CH
313	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	165	0	CH
314	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	167	0	CH
315	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
315	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
317	H	H	A4	COOH	CH ₂	137	0	CH
318	H	H	A4	COOH	CH ₂	139	0	CH
319	H	H	A4	COOH	CH ₂	163	0	CH
320	H	H	A4	COOH	CH ₂	164	0	CH
321	H	H	A4	COOH	CH ₂	165	0	CH
322	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	137	0	CH
323	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	139	0	CH
324	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	160	0	CH
325	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	163	0	CH

ТАБЛИЦА 14

Соединение #	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	B	G	J	m	X
326	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	165	0	CH
327	H	H	A4	COOH	CH ₂	137	0	N
328	H	H	A4	COOH	CH ₂	139	0	N
329	H	H	A4	COOH	CH ₂	163	0	N
330	H	H	A4	COOH	CH ₂	164	0	N
331	H	H	A4	COOH	CH ₂	165	0	N
332	Me	Me	A5	COOH	CH ₂	171	0	CH
333	Me	Me	A5	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
334	Me	Me	A6	COOH	CH ₂	171	0	CH
335	Me	Me	A6	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
336	Me	Me	A7	COOH	CH ₂	171	0	CH
337	Me	Me	A7	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
338	Me	Me	A8	COOH	CH ₂	171	0	CH
339	Me	Me	A8	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
340	Me	Me	A9	COOH	CH ₂	171	0	CH
341	Me	Me	A9	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
342	Me	Me	A10	COOH	CH ₂	171	0	CH
343	Me	Me	A10	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
344	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	137	0	CH
345	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	139	0	CH
346	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	160	0	CH
347	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	163	0	CH
348	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	164	0	CH
349	H	H	A11	COOH	CH ₂	137	0	CH
350	H	H	A11	COOH	CH ₂	139	0	CH

ТАБЛИЦА 15

Соединение #	R	R ²	SCN ₂ -A	B	G	J	m	X
351	H	H	A11	COOH	CH ₂	160	0	CH
352	H	H	A11	COOH	CH ₂	163	0	CH
353	H	H	A11	COOH	CH ₂	164	0	CH
354	H	H	A11	COOH	CH ₂	165	0	CH
355	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	137	0	CH
356	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	139	0	CH
357	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	160	0	CH
358	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	163	0	CH
359	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	164	0	CH
360	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	165	0	CH
361	H	H	A11	COOH	CH ₂	137	0	N
362	H	H	A11	COOH	CH ₂	139	0	N
363	H	H	A11	COOH	CH ₂	160	0	N
364	H	H	A11	COOH	CH ₂	163	0	N
365	H	H	A11	COOH	CH ₂	164	0	N
366	H	H	A11	COOH	CH ₂	165	0	N
367	Me	Me	A12	COOH	CH ₂	171	0	CH
368	Me	Me	A12	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
369	Me	Me	A13	COOH	CH ₂	171	0	CH
370	Me	Me	A13	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
371	Me	Me	A14	COOH	CH ₂	171	0	CH
372	Me	Me	A14	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
373	Me	Me	A15	COOH	CH ₂	171	0	CH
374	Me	Me	A15	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
375	Me	Me	A15	COOH	CH ₂	171	0	CH

ТАБЛИЦА 16

Соединение #	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	B	G	J	m	X
376	Me	Me	A16	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
377	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	137	0	CH
378	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	139	0	CH
379	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	160	0	CH
380	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	163	0	CH
381	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	164	0	CH
382	Me	Me	A16	COOH	CH ₂	165	0	CH
383	H	H	A16	COOH	CH ₂	137	0	CH
384	H	H	A16	COOH	CH ₂	139	0	CH
385	H	H	A16	COOH	CH ₂	160	0	CH
386	H	H	A16	COOH	CH ₂	163	0	CH
387	H	H	A16	COOH	CH ₂	164	0	CH
388	H	H	A16	COOH	CH ₂	165	0	CH
389	Me	Me	A17	COOH	CH ₂	171	0	CH
390	Me	Me	A17	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
391	Me	Me	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	171	0	CH
392	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	137	0	CH
393	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	139	0	CH
394	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	160	0	CH
395	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
396	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
397	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	165	0	CH
398	H	H	A18	COOH	CH ₂	137	0	CH
399	H	H	A18	COOH	CH ₂	139	0	CH
400	H	H	A18	COOH	CH ₂	160	0	CH

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 17

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
401	H	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
402	H	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
403	H	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	CH
404	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	137	0	CH
405	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
406	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
407	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	166	0	CH
408	H	H	A18	COOH	CH ₂	137	0	N
409	H	H	A18	COOH	CH ₂	139	0	N
410	H	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	N
411	H	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	N
412	H	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	N
413	Me	H	A18	COOH	CH ₂	137	0	CH
414	Me	H	A18	COOH	CH ₂	139	0	CH
415	Me	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
416	Me	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
417	Me	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	CH
418	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	137	0	CH
419	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	139	0	CH
420	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
421	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
422	OMe	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	CH
423	OEt	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
424	OEt	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
425	OEt	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	CH

ТАБЛИЦА 18

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
426	CF ₃	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
427	CF ₃	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
428	CF ₃	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	CH
429	CN	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
430	CN	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
431	CN	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	CH
432	F	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	CH
433	F	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	CH
434	F	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	CH
435	Cl	H	A18	COOH	CH ₂	163	0	N
436	Cl	H	A18	COOH	CH ₂	164	0	N
437	Cl	H	A18	COOH	CH ₂	165	0	N
438	H	H	A18	COOH	CH ₂	137	0	N
439	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	11	0	CH
440	Me	Me	A19	COOH	CH ₂ CH ₂	11	0	CH
441	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	137	0	CH
442	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	139	0	CH
443	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	160	0	CH
444	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	163	0	CH
445	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	164	0	CH
446	Me	Me	A19	COOH	CH ₂	165	0	CH
447	H	H	A19	COOH	CH ₂	11	0	CH
448	H	H	A19	COOH	CH ₂ CH ₂	11	0	CH
449	H	H	A19	COOH	CH ₂	127	0	CH
450	H	H	A19	COOH	CH ₂	139	0	CH

ТАБЛИЦА 19

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
451	H	H	A19	COOH	CH ₂	150	0	CH
452	H	H	A19	COOH	CH ₂	163	0	CH
453	H	H	A19	COOH	CH ₂	164	0	CH
454	H	H	A19	COOH	CH ₂	165	0	CH
455	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	164	0	CH
456	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
457	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	167	0	CH
458	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
459	H	H	A20	COOH	CH ₂	164	0	CH
460	H	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
461	H	H	A20	COOH	CH ₂	167	0	CH
462	H	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
463	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	164	0	CH
464	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
465	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	167	0	CH
466	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
467	H	H	A20	COOH	CH ₂	154	0	N
468	H	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	N
469	H	H	A20	COOH	CH ₂	137	0	N
470	H	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	N
471	Me	H	A20	COOH	CH ₂	164	0	CH
472	Me	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
473	Me	H	A20	COOH	CH ₂	137	0	CH
474	Me	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
475	OMe	H	A20	COOH	CH ₂	154	0	CH

ТАБЛИЦА 20

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
475	OMe	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
477	OMe	H	A20	COOH	CH ₂	167	0	CH
478	OMe	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
479	OEt	H	A20	COOH	CH ₂	154	0	CH
480	OEt	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
481	OEt	H	A20	COOH	CH ₂	167	0	CH
482	OEt	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
483	F	H	A20	COOH	CH ₂	164	0	CH
484	F	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
485	F	H	A20	COOH	CH ₂	167	0	CH
486	F	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
487	CF ₃	H	A20	COOH	CH ₂	164	0	CH
488	CF ₃	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
489	CF ₃	H	A20	COOH	CH ₂	167	0	CH
490	CF ₃	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
491	CN	H	A20	COOH	CH ₂	164	0	CH
492	CN	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	CH
493	CN	H	A20	COOH	CH ₂	167	0	CH
494	CN	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	CH
495	Cl	H	A20	COOH	CH ₂	164	0	N
496	Cl	H	A20	COOH	CH ₂	165	0	N
497	Cl	H	A20	COOH	CH ₂	167	0	N
498	Cl	H	A20	COOH	CH ₂	171	0	N
499	H	H	A21	COOH	CH ₂	163	0	CH
500	H	H	A21	COOH	CH ₂	165	0	CH

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 21

Соединение №	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	B	G	J	m	X
501	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	131	0	CH
502	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	137	0	CH
503	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	139	0	CH
504	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	150	0	CH
505	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	162	0	CH
506	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
507	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	164	0	CH
508	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	165	0	CH
509	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	11	0	CH
510	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	137	0	CH
511	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	139	0	CH
512	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	150	0	CH
513	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	162	0	CH
514	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
515	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	164	0	CH
516	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂	165	0	CH
517	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	137	0	CH
518	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	139	0	CH
519	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	157	0	CH
520	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	154	0	CH
521	Me	Me	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	165	0	CH
522	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	137	0	CH
523	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	139	0	CH
524	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
525	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	164	0	CH

ТАБЛИЦА 22

Соединение №	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	B	G	J	m	X
526	H	H	A4	COOH	CH ₂ CH ₂	165	0	CH
527	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	137	0	CH
528	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	138	0	CH
529	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
530	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	164	0	CH
531	H	H	A11	COOH	CH ₂ CH ₂	165	0	CH
532	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	137	0	CH
533	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	139	0	CH
534	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
535	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	164	0	CH
536	H	H	A18	COOH	CH ₂ CH ₂	165	0	CH
537	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	137	0	CH
538	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	139	0	CH
539	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
540	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	164	0	CH
541	Me	Me	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	165	0	CH
542	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	137	0	CH
543	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	139	0	CH
544	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	163	0	CH
545	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	164	0	CH
546	H	H	A20	COOH	CH ₂ CH ₂	165	0	CH
547	Me	Me	A1	COOH	CO	11	0	CH
548	Me	Me	A1	COOH	CO	163	0	CH
549	H	H	A1	COOH	CO	11	0	CH
550	H	H	A1	COOH	CO	163	0	CH

ТАБЛИЦА 23

Соединение №	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	B	G	J	m	X
551	Me	Me	A4	COOH	CO	11	0	CH
552	Me	Me	A4	COOH	CO	163	0	CH
553	H	H	A4	COOH	CO	11	0	CH
554	H	H	A4	COOH	CO	163	0	CH
555	H	H	A11	COOH	CO	11	0	CH
556	H	H	A11	COOH	CO	163	0	CH
557	H	H	A18	COOH	CO	11	0	CH
558	H	H	A18	COOH	CO	163	0	CH
559	H	H	A20	COOH	CO	11	0	CH
560	H	H	A20	COOH	CO	163	0	CH
561	Me	Me	A1	COOH	SO ₂	11	0	CH
562	Me	Me	A1	COOH	SO ₂	163	0	CH
563	H	H	A1	COOH	SO ₂	11	0	CH
564	H	H	A1	COOH	SO ₂	163	0	CH
565	H	H	A4	COOH	SO ₂	11	0	CH
566	H	H	A4	COOH	SO ₂	163	0	CH
567	H	H	A11	COOH	SO ₂	11	0	CH
568	H	H	A11	COOH	SO ₂	163	0	CH
569	H	H	A18	COOH	SO ₂	11	0	CH
570	H	H	A18	COOH	SO ₂	163	0	CH
571	H	H	A20	COOH	SO ₂	11	0	CH
572	H	H	A20	COOH	SO ₂	163	0	CH
573	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	11	0	CH
574	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	12	0	CH
575	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	13	0	CH

ТАБЛИЦА 24

Соединение №	R ¹	R ²	SCN ₂ -A	B	G	J	m	X
576	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	14	0	CH
577	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	15	0	CH
578	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	16	0	CH
579	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	17	0	CH
580	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	18	0	CH
581	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	19	0	CH
582	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	110	0	CH
583	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	111	0	CH
584	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	112	0	CH
585	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	113	0	CH
586	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	117	0	CH
587	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	118	0	CH
588	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	119	0	CH
589	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	123	0	CH
590	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	124	0	CH
591	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	125	0	CH
592	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	136	0	CH
593	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	147	0	CH
594	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	157	0	CH
595	H	H	A1	COOH	CH ₂ CO	162	0	CH
596	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	11	0	CH
597	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	12	0	CH
598	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	13	0	CH
599	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	14	0	CH
600	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	15	0	CH

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 25

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
601	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	176	0	CH
602	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	177	0	CH
603	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	178	0	CH
604	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	179	0	CH
605	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	110	0	CH
606	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	111	0	CH
607	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	112	0	CH
608	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	113	0	CH
609	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	117	0	CH
610	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	118	0	CH
611	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	119	0	CH
612	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	123	0	CH
613	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	124	0	CH
614	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	125	0	CH
615	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	136	0	CH
616	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	147	0	CH
617	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	157	0	CH
618	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CO	162	0	CH
619	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	11	0	CH
620	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	12	0	CH
621	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	13	0	CH
622	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	14	0	CH
623	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	15	0	CH
624	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	16	0	CH
625	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	17	0	CH

ТАБЛИЦА 26

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
626	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	18	0	CH
627	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	19	0	CH
628	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	110	0	CH
629	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	111	0	CH
630	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	112	0	CH
631	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	113	0	CH
632	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	114	0	CH
633	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	115	0	CH
634	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	116	0	CH
635	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	117	0	CH
636	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	118	0	CH
637	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	119	0	CH
638	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	120	0	CH
639	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	121	0	CH
640	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	122	0	CH
641	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	123	0	CH
642	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	124	0	CH
643	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	125	0	CH
644	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	126	0	CH
645	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	127	0	CH
646	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	128	0	CH
647	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	129	0	CH
648	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	130	0	CH
649	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	131	0	CH
650	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	132	0	CH

ТАБЛИЦА 27

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
651	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	133	0	CH
652	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	134	0	CH
653	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	135	0	CH
654	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	137	0	CH
655	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	139	0	CH
656	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	162	0	CH
657	H	H	A1	COOH	CH ₂ CONH	163	0	CH
658	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	11	0	CH
659	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	12	0	CH
660	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	13	0	CH
661	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	14	0	CH
662	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	15	0	CH
663	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	16	0	CH
664	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	17	0	CH
665	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	18	0	CH
666	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	19	0	CH
667	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	110	0	CH
668	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	111	0	CH
669	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	112	0	CH
670	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	113	0	CH
671	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	114	0	CH
672	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	115	0	CH
673	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	116	0	CH
674	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	117	0	CH
675	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	119	0	CH

ТАБЛИЦА 28

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
676	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	119	0	CH
677	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	120	0	CH
678	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	121	0	CH
679	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	122	0	CH
680	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	123	0	CH
681	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	124	0	CH
682	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	126	0	CH
683	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	126	0	CH
684	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	127	0	CH
685	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	128	0	CH
686	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	129	0	CH
687	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	130	0	CH
688	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	131	0	CH
689	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	132	0	CH
690	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	133	0	CH
691	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	134	0	CH
692	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	135	0	CH
693	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	137	0	CH
694	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	139	0	CH
695	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	162	0	CH
696	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CONH	163	0	CH
697	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ C	11	0	CH
698	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ C	12	0	CH
699	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ C	13	0	CH
700	H	H	A1	COOH	CH ₂ CH ₂ C	14	0	CH

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 29

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
701	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	15	0	CH
702	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	16	0	CH
703	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	17	0	CH
704	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	18	0	CH
705	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	19	0	CH
706	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	110	0	CH
707	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	111	0	CH
708	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	112	0	CH
709	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	113	0	CH
710	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	114	0	CH
711	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	115	0	CH
712	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	116	0	CH
713	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	117	0	CH
714	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	118	0	CH
715	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	119	0	CH
716	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	120	0	CH
717	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	121	0	CH
718	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	122	0	CH
719	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	123	0	CH
720	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	124	0	CH
721	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	125	0	CH
722	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	126	0	CH
723	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	127	0	CH
724	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	128	0	CH
725	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	129	0	CH

ТАБЛИЦА 30

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
726	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	130	0	CH
727	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	131	0	CH
728	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	132	0	CH
729	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	133	0	CH
730	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	134	0	CH
731	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	135	0	CH
732	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	137	0	CH
733	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	139	0	CH
734	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	162	0	CH
735	H	H	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	163	0	CH
736	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	11	0	CH
737	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	12	0	CH
738	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	13	0	CH
739	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	14	0	CH
740	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	15	0	CH
741	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	16	0	CH
742	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	17	0	CH
743	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	18	0	CH
744	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	19	0	CH
745	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	110	0	CH
746	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	111	0	CH
747	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	112	0	CH
748	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	113	0	CH
749	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	114	0	CH
750	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	115	0	CH

ТАБЛИЦА 31

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
751	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	115	0	CH
752	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	116	0	CH
753	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	117	0	CH
754	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	118	0	CH
755	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	119	0	CH
756	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	120	0	CH
757	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	121	0	CH
758	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	122	0	CH
759	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	123	0	CH
760	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	124	0	CH
761	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	125	0	CH
762	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	126	0	CH
763	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	127	0	CH
764	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	128	0	CH
765	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	129	0	CH
766	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	130	0	CH
767	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	131	0	CH
768	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	132	0	CH
769	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	133	0	CH
770	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	134	0	CH
771	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	135	0	CH
772	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	137	0	CH
773	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	139	0	CH
774	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	162	0	CH
775	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ CH ₂ O	163	0	CH

ТАБЛИЦА 32

Соединение №	R ¹	R ²	SC ₂ -A	E	G	J	m	X
776	H	H	Al	COOH	CH ₂ S	11	0	CH
777	H	H	Al	COOH	CH ₂ S	12	0	CH
778	H	H	Al	COOH	CH ₂ S	13	0	CH
779	H	H	Al	COOH	CH ₂ S	14	0	CH
780	H	H	Al	COOH	CH ₂ S	18	0	CH
781	H	H	Al	COOH	CH ₂ S	19	0	CH
782	H	H	Al	COOH	CH ₂ S	110	0	CH
783	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ S	11	0	CH
784	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ S	12	0	CH
785	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ S	13	0	CH
786	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ S	14	0	CH
787	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ S	18	0	CH
788	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ S	19	0	CH
789	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ S	110	0	CH
790	H	H	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	11	0	CH
791	H	H	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	12	0	CH
792	H	H	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	13	0	CH
793	H	H	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	14	0	CH
794	H	H	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	18	0	CH
795	H	H	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	19	0	CH
796	H	H	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	110	0	CH
797	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	11	0	CH
798	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	12	0	CH
799	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	13	0	CH
800	Me	Me	Al	COOH	CH ₂ SO ₂	14	0	CH

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 33

Соединение №	R ¹	R ²	СН ₂ -А	В	С	Г	Д	Е	Х
801	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J8	Э	СН	
802	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J9	Ө	СН	
803	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ SO ₂	J10	Ө	СН	
804	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J81	Ө	СН	
805	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J82	Ө	СН	
803	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J83	Ө	СН	
807	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J84	Ө	СН	
808	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J85	Ө	СН	
809	H	H	A1	COOH	CH ₂	J81	Ө	СН	
810	H	H	A1	COOH	CH ₂	J82	С	СН	
811	H	H	A1	COOH	CH ₂	J83	Д	СН	
812	H	H	A1	COOH	CH ₂	J84	Ө	СН	
813	H	H	A1	COOH	CH ₂	J85	Ө	СН	
814	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₃	J1	Г	СН	
815	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J1	Г	СН	
816	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
817	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
818	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
819	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
820	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
821	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
822	H	H	A1	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
823	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
824	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
825	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	

ТАБЛИЦА 34

Соединение №	R ¹	R ²	СН ₂ -А	В	С	Г	Д	Е	Х
826	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
827	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
828	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
829	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
830	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
831	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
832	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
833	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
834	H	H	A4	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
835	H	H	A4	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
836	H	H	A4	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
837	H	H	A4	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
838	H	H	A4	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
839	H	H	A4	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
840	H	H	A11	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
841	H	H	A11	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
842	H	H	A11	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
843	H	H	A11	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
844	H	H	A11	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
845	H	H	A11	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
846	H	H	A18	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
847	H	H	A18	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
848	H	H	A18	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
849	H	H	A18	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
850	H	H	A18	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	

ТАБЛИЦА 35

Соединение №	R ¹	R ²	СН ₂ -А	В	С	Г	Д	Е	Х
851	H	H	A18	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
852	H	H	A20	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
853	H	H	A20	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
854	H	H	A20	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
855	H	H	A20	COOH	CH ₂	J53	Г	СН	
856	H	H	A20	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
857	H	H	A20	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
858	Me	Me	A1	COOH	CH ₂ CH ₃	J1	Г	СН	
859	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J1	Г	СН	
860	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
861	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
862	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
863	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
864	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
865	Me	Me	A1	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
866	H	H	A1	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
867	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
868	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
869	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
870	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
871	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
872	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
873	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
874	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
875	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	

ТАБЛИЦА 36

Соединение №	R ¹	R ²	СН ₂ -А	В	С	Г	Д	Е	Х
876	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
877	Cl	Cl	A1	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
878	H	H	A1	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
879	H	H	A1	COOH	CH ₂	J39	Г	СН	
880	H	H	A1	COOH	CH ₂	J50	Г	СН	
881	H	H	A1	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
882	H	H	A1	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
883	H	H	A1	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
884	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
885	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
886	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
887	Me	H	A1	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
888	H	H	A4	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
889	H	H	A4	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
890	H	H	A4	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
891	H	H	A4	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
892	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
893	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
894	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
895	Me	Me	A4	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
896	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	
897	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J63	Г	СН	
898	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J64	Г	СН	
899	Cl	Cl	A4	COOH	CH ₂	J65	Г	СН	
900	H	H	A4	COOH	CH ₂	J37	Г	СН	

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 37

Соединение №	R ¹	R ²	SCN-A	E	G	J	m	X
901	H	H	A4	COOH	CH ₂	163	2	N
902	H	H	A4	COOH	CH ₂	164	2	N
903	H	H	A4	COOH	CH ₂	165	2	N
904	H	H	A11	COOH	CH ₂	137	2	CH
905	H	H	A11	COOH	CH ₂	163	2	CH
906	H	H	A11	COOH	CH ₂	164	2	CH
907	H	H	A11	COOH	CH ₂	165	2	CH
908	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	137	2	CH
909	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	163	2	CH
910	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	164	2	CH
911	Me	Me	A11	COOH	CH ₂	165	2	CH
912	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	137	2	CH
913	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	163	2	CH
914	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	164	2	CH
915	Cl	Cl	A11	COOH	CH ₂	165	2	CH
916	H	H	A11	COOH	CH ₂	137	2	N
917	H	H	A11	COOH	CH ₂	163	2	N
918	H	H	A11	COOH	CH ₂	164	2	N
919	H	H	A11	COOH	CH ₂	165	2	N
920	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	137	2	CH
921	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	163	2	CH
922	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	164	2	CH
923	Me	Me	A18	COOH	CH ₂	165	2	CH
924	H	H	A18	COOH	CH ₂	137	2	CH
925	H	H	A18	COOH	CH ₂	163	2	CH

ТАБЛИЦА 38

Соединение №	R ¹	R ²	SCN-A	E	G	J	m	X
926	H	H	A19	COOH	CH ₂	164	2	CH
927	H	H	A18	COOH	CH ₂	165	2	CH
928	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	137	2	CH
929	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	163	2	CH
930	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	164	2	CH
931	Cl	Cl	A18	COOH	CH ₂	165	2	CH
932	H	H	A18	COOH	CH ₂	137	2	N
933	H	H	A18	COOH	CH ₂	163	2	N
934	H	H	A18	COOH	CH ₂	164	2	N
935	H	H	A18	COOH	CH ₂	165	2	N
936	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	137	2	CH
937	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	163	2	CH
938	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	164	2	CH
939	Me	Me	A20	COOH	CH ₂	165	2	CH
940	H	H	A20	COOH	CH ₂	137	2	CH
941	H	H	A20	COOH	CH ₂	163	2	CH
942	H	H	A20	COOH	CH ₂	164	2	CH
943	H	H	A20	COOH	CH ₂	165	2	CH
944	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	137	2	CH
945	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	163	2	CH
946	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	164	2	CH
947	Cl	Cl	A20	COOH	CH ₂	165	2	CH
948	H	H	A20	COOH	CH ₂	137	2	N
949	H	H	A20	COOH	CH ₂	163	2	N
950	H	H	A20	COOH	CH ₂	164	2	N

ТАБЛИЦА 39

Соединение №	R ¹	R ²	SCN-A	E	G	J	m	X
951	H	H	A20	COOH	CH ₂	165	2	N
952	Me	Me	A1	тетразол	CH ₂	137	0	CH
953	Me	Me	A1	тетразол	CH ₂	163	0	CH
954	Me	Me	A1	тетразол	CH ₂	164	0	CH
955	Me	Me	A1	тетразол	CH ₂	165	0	CH
956	H	H	A1	тетразол	CH ₂	137	0	CH
957	H	H	A1	тетразол	CH ₂	163	0	CH
958	H	H	A1	тетразол	CH ₂	164	0	CH
959	H	H	A1	тетразол	CH ₂	165	0	CH
960	Cl	Cl	A1	тетразол	CH ₂	137	0	CH
961	Cl	Cl	A1	тетразол	CH ₂	163	0	CH
962	Cl	Cl	A1	тетразол	CH ₂	164	0	CH
963	Cl	Cl	A1	тетразол	CH ₂	165	0	CH
964	H	H	A1	тетразол	CH ₂	137	0	N
965	H	H	A1	тетразол	CH ₂	163	0	N
966	H	H	A1	тетразол	CH ₂	164	0	N
967	H	H	A1	тетразол	CH ₂	165	0	N
968	H	H	A4	тетразол	CH ₂	127	0	CH
969	H	H	A4	тетразол	CH ₂	163	0	CH
970	H	H	A4	тетразол	CH ₂	164	0	CH
971	H	H	A4	тетразол	CH ₂	165	0	CH
972	H	H	A18	тетразол	CH ₂	137	0	CH
973	H	H	A18	тетразол	CH ₂	163	0	CH
974	H	H	A18	тетразол	CH ₂	164	0	CH
975	H	H	A18	тетразол	CH ₂	165	0	CH

ТАБЛИЦА 40

Соединение №	R ¹	R ²	SCN-A	E	G	J	m	X
976	Me	Me	A19	тетразол	CH ₂	137	0	CH
977	Me	Me	A19	тетразол	CH ₂	163	0	CH
978	Me	Me	A19	тетразол	CH ₂	164	0	CH
979	Me	Me	A19	тетразол	CH ₂	165	0	CH
980	H	H	A19	тетразол	CH ₂	137	0	CH
981	H	H	A19	тетразол	CH ₂	163	0	CH
982	H	H	A19	тетразол	CH ₂	164	0	CH
983	H	H	A19	тетразол	CH ₂	165	0	CH
984	Me	Me	A20	тетразол	CH ₂	137	0	CH
985	Me	Me	A20	тетразол	CH ₂	163	0	CH
986	Me	Me	A20	тетразол	CH ₂	164	0	CH
987	Me	Me	A20	тетразол	CH ₂	165	0	CH
988	H	H	A20	тетразол	CH ₂	137	0	CH
989	H	H	A20	тетразол	CH ₂	163	0	CH
990	H	H	A20	тетразол	CH ₂	164	0	CH
991	H	H	A20	тетразол	CH ₂	165	0	CH

ТАБЛИЦА 41

Соединение №	Вычисленная M	Найдено (M±m) ²	Выход (объем), %
390	406.14	407.2	29
391	422.11	423.2	16
315	417.15	418.2	32
376	406.14	407.2	25
333	417.15	418.2	6
82	416.16	417.2	12
83	416.16	417.2	9
84	416.16	417.2	33
97	432.15	433.2	18
98	432.15	433.2	26
99	432.15	433.2	8
94	470.13	471.2	14
95	470.13	471.2	10
96	470.13	471.2	13
100	486.12	487.2	26
101	486.12	487.2	8
85	420.13	421.2	9
86	420.13	421.0	12
87	420.13	421.2	44
88	436.10	437.2	42
89	436.10	437.2	40
90	436.10	437.2	28
91	480.07	481.0	12
103	427.14	428.2	12
104	427.14	428.2	6
105	427.14	428.2	11
784	454.11	455.2	36

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

ТАБЛИЦА 42

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) [†]	Выход (общий), %
787	468.07	469.2	31
112	418.14	419.2	40
141	480.12	481.0	72
139	494.17	495.2	34
135	446.13	447.2	19
137	478.17	479.2	6
143	452.16	453.2	35
142	452.16	453.0	30
139	428.16	429.4	22
140	458.20	459.2	5
63	424.12	425.2	25
311	453.15	454.5	21
115	430.17	431.5	68
116	430.17	431.5	52
117	430.17	431.5	41
118	430.17	431.5	56
125	462.16	463.0	59
126	462.16	463.0	25
128	492.17	493.0	27
134	446.13	447.0	34
108	446.17	447.0	75
107	446.17	447.0	57
119	470.06	471.0	36
120	470.06	471.0	57
121	470.06	471.0	60
122	470.06	471.0	31
123	430.17	431.3	57

ТАБЛИЦА 43

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) [†]	Выход (общий), %
124	462.16	463.3	67
127	462.16	463.3	62
129	446.17	447.3	47
130	446.17	447.3	40
319	425.12	426.3	30
506	466.17	467.2	16
505	466.17	467.0	14
93	480.07	481.0	45
136	478.17	479.2	60
37	402.14	403.4	25
39	442.03	443.0	51
317	403.14	404.0	56
318	443.03	444.0	46
380	442.14	443.2	51
377	420.15	421.2	34
378	460.04	461.0	30
386	414.10	415.2	37
383	392.12	393.2	30
384	432.01	433.0	29
395	453.11	454.2	23
392	436.13	437.2	15
393	476.02	477.0	15
401	430.08	431.2	50
398	408.10	409.2	20
399	447.99	449.0	7

ТАБЛИЦА 46

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) [†]	Выход (общий), %
253	403.14	407.2	67
327	404.13	423.2	46
329	426.12	419.2	59
361	437.10	439.0	52
364	453.08	460.0	66

ТАБЛИЦА 47

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) [†]	Выход (общий), %
321	428.13	429.2	27
354	461.10	462.2	20
460	379.14	380.2	19

ТАБЛИЦА 48

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) [†]	Выход (общий), %
52	493.15	494.2	12
53	493.15	494.2	11

ТАБЛИЦА 44

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) [†]	Выход (общий), %
544	476.13	377.2	62
50	418.14	419.2	42
459	382.08	383.2	65
402	436.04	437.2	50
1	388.12	389.0	38
161	456.05	457.0	54
31	402.14	403.3	57
154	444.13	445.0	32
160	408.10	409.0	72
169	421.15	422.2	84
148	482.17	483.5	64
149	453.15	454.6	71
155	459.11	460.0	64
150	453.15	454.2	36
151	487.11	488.1	62
153	460.10	461.0	69
152	454.15	455.0	62
64	430.08	431.2	85
455	410.11	411.2	17
596	430.14	431.2	56
539	418.17	419.2	20
349	436.10	437.1	50
352	458.09	459.2	74
163	470.06	471.1	57
355	504.02	505.3	26
174	492.05	493.0	39
358	526.01	527.1	38

ТАБЛИЦА 45

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) [†]	Выход (общий), %
324	493.04	494.2	32
320	431.08	432.1	15
147	466.17	467.2	72
616	490.16	491.2	22
805	382.17	383.2	52
804	368.16	369.2	56
66	438.14	440.2	54
592	430.14	432.3	5
811	380.16	382.2	72
582	436.06	437.1	59
580	436.06	437.1	59
584	480.03	483.1	37
583	480.03	483.0	52
578	420.09	421.2	30
574	416.12	417.2	39
595	452.12	453.2	22
594	478.14	479.1	23
588	432.11	433.1	65
587	432.11	433.2	48
586	432.11	433.1	50
590	427.10	428.2	34
589	427.10	428.3	17

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

RU 2 2 3 7 6 6 3 C 2

Таблица 49

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) ⁺	Выход (общий), %
622	431,13	432,3	5
621	431,13	432,3	5
620	431,13	432,3	21
637	447,13	448,2	13
636	447,13	448,1	23
635	447,13	448,3	44
642	442,11	443,2	27
657	467,13	468,1	19

Таблица 50

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) ⁺	Выход (общий), %
765	457,15	458,2	5
767	457,15	458,2	32

Таблица 51

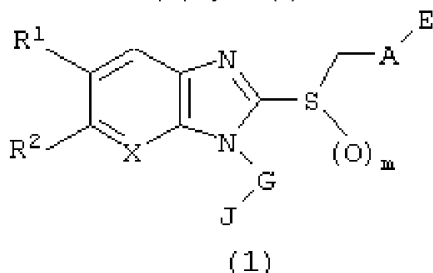
Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) ⁺	Выход (общий), %
866	434,13	435,2	76
869	456,11	457,3	83
904	468,09	469,1	52
937	436,15	437,2	61

Таблица 52

Соединение №	Вычисленная М	Найдено (М+Н) ⁺	Выход (общий), %
953	476,18	477,2	36
985	428,18	429,2	67
977	400,15	401,4	2

Формула изобретения:

1. Производное тиобензимидазола, представленное формулой (1)



где R¹ и R² одновременно или независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, тригалогенметильную группу, цианогруппу, гидроксигруппу, алкильную группу с 1-4 атомами углерода или алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода или R¹ и R² вместе образуют -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- или -CH₂-CH₂-CH₂-;

A представляет собой простую связь, линейную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, необязательно замещенную алкильной группой с 1-4 атомами углерода, причем заместитель может независимо находиться в любом одном или нескольких положениях алкиленовой группы, замещенную или незамещенную фениленовую группу, в которой заместитель представляет собой атом галогена, NO₂, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода и может независимо находится в любом одном или нескольких положениях кольца, или незамещенную пиридиленовую группу, фураниленовую группу или тиофениленовую группу;

E представляет собой COOR³ или тетразольную группу, где R³ представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную алкильную группу с 1-4 атомами углерода;

G представляет собой незамещенную линейную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, -CH₂CO-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂CONH-,

-CO-, -SO₂-, -CH₂-CH₂-S- или -CH₂S-;

m равен целому числу от 0 до 2;

когда m равен 0 и A представляет собой линейную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, необязательно замещенную алкильной группой с 1-4 атомами углерода, тогда J представляет собой замещенный нафтил, в котором заместитель представляет собой алкильную группу с 1-4 атомами углерода и может независимо находиться в любом одном или нескольких положениях кольца, необязательно замещенную бензотиофенильную или индолильную группу, в которой заместитель представляет собой атом галогена, алкильную группу с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, тригалогенметоксигруппу, тригалогенметильную группу и может независимо находиться в любом одном или нескольких положениях кольца;

когда m равен 0 и A представляет собой замещенную или незамещенную фениленовую группу или незамещенную пиридиленовую группу, фураниленовую группу, тиофениленовую группу, тогда J представляет собой незамещенную, линейную, циклическую или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, незамещенную или замещенную линейной алкильной группой с 1-6 атомами углерода группу, выбранную из бензотиофенильной группы, индолильной группы, тиофенильной группы, изоксазолильной группы, хинолинильной группы, изохинолинильной группы, хиноксалинильной группы, бензоксадиазолинильной группы, бензтиадиазолинильной группы, бензтиазолинильной группы, 2-оксохроменильной группы, или необязательно замещенную арильную группу с 6-11 атомами углерода, где заместитель представляет собой атом галогена, OH, NO₂, CN, линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкилсульфонильную группу с 1-6 атомами углерода, незамещенную анилидную группу, тригалогенметильную группу, тригалогенметоксигруппу, фенильную группу, феноксигруппу, метилendioксигруппу, и где заместитель может независимо находиться в любом одном или нескольких положениях кольца;

когда m равен 0 и A представляет собой простую связь, тогда J представляет собой нафтил;

когда m равен 1 или 2, тогда J представляет собой необязательно замещенный бензотиофенил, индолил, нафтил, где заместитель представляет собой атом галогена, линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода, тригалогенметоксигруппу, и где заместитель может находиться в любом одном или нескольких положениях кольца;

X представляет CH или атом азота;

или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

2. Производное тиобензимидазола по п. 1 приведенной выше формулы (1), где A представляет собой незамещенную линейную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода,

незамещенную или замещенную галогеном фениленовую группу или незамещенную пиридиленовую, фураниленовую или тиофениленовую группу.

3. Производное тиобензимидазола по п. 1 приведенной выше формулы (1), где А представляет собой незамещенную пиридиленовую, фураниленовую или тиофениленовую группу.

4. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-3 приведенной выше формулы (1), где m равен 1, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

5. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-3 приведенной выше формулы (1), где m равен 2, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

6. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-3 приведенной выше формулы (1), где m равен 0, А представляет собой линейную алкиленовую группу с 1-6 атомами углерода, необязательно замещенную алкильной группой с 1-4 атомами углерода, и J представляет собой замещенный нафтил, в котором заместитель представляет собой алкильную группу с 1-4 атомами углерода и может независимо находиться в любом одном или нескольких положениях кольца, необязательно замещенную бензотиофенильную группу или индолилную группу, в которой заместитель представляет собой атом галогена, алкильную группу с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, тригалогенметоксигруппу, тригалогенметильную группу и может независимо находиться в любом одном или нескольких положениях кольца; или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

7. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-3 приведенной выше формулы (1), где m равен 0, А представляет собой замещенную или незамещенную фениленовую группу, фураниленовую группу, тиофениленовую группу, и J представляет собой незамещенную линейную, циклическую или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, незамещенную или замещенную линейной алкильной группой с 1-6 атомами углерода группу, выбранную из бензотиофенильной группы, индолилной группы, тиофенильной группы, изоксазолильной группы, хинолинильной группы, изохинолинильной группы, хиноксалинильной группы, бензоксадиазолинильной группы, бензтиадиазолинильной группы, бензтиазолинильной группы, 2-оксохроменильной группы или необязательно замещенную арильную группу с 6-11 атомами углерода, где заместитель

представляет собой атом галогена, OH, NO₂, CN, линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкоксигруппу с 1-6 атомами углерода, линейную или разветвленную алкилсульфонильную группу с 1-6 атомами углерода, незамещенную анилидную группу, тригалогенметильную группу, тригалогенметоксигруппу, фенильную группу, феноксигруппу, метилendioксигруппу, и где заместитель может независимо находиться в любом одном или нескольких положениях кольца; или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

8. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-7 приведенной выше формулы (1), где G представляет собой -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂CO-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂CONH-, -CO-, -SO₂-, -CH₂-CH₂-S- или -CH₂S-; или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

9. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-8 приведенной выше формулы (1), где R¹ и R² одновременно представляют собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу с 1-4 атомами углерода или алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, или R¹ и R² независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, алкильную группу с 1-4 атомами углерода, алкоксигруппу с 1-4 атомами углерода, тригалогенметильную группу, цианогруппу или гидроксигруппу или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

10. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-9 приведенной выше формулы (1), где E представляет COOH или тетразольную группу, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

11. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-10 приведенной выше формулы (1), где X представляет CH, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль.

12. Производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-11, или его приемлемая с медицинской точки зрения соль, обладающие ингибирующей химазу человека активностью.

13. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей химазу человека активностью, содержащая, по меньшей мере, одно производное тиобензимидазола по любому из пп. 1-11 или его приемлемую с медицинской точки зрения соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13 в качестве профилактического и/или лечебного средства при заболевании, которым является воспалительное заболевание, аллергия, заболевание органов дыхания, заболевание органов системы кровообращения или заболевание, вызванное нарушением костно-хрящевого метаболизма.