

Область, к которой относится изобретение

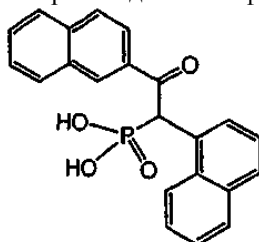
Настоящее изобретение относится к определенным новым соединениям, способом получения соединений, композициям, их промежуточным соединениям и производным и к способам лечения воспалительных и опосредованных серин-протеазы расстройств. Конкретнее, соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы серин-протеазы, которые можно использовать для лечения воспалительных и опосредованных серин-протеазы расстройств.

Описание предшествующего уровня техники

Серин-протеазы представляют широкий класс протеолитических ферментов, которые участвуют в таких физиологических процессах, как свертывание крови, активация комплемента, фагоцитоз и обмен поврежденной клеточной ткани. Химаза человека (ЕС.3.4.21.39) представляет собой гликозилированную мономерную подобную химотрипсину серин-протеазу (молекулярная масса = 30 кДа), локализирующуюся, главным образом, в секреторных гранулах тучных клеток. Считают, что химаза имеет разнообразные функции, включая разрушение белков внеклеточной матрицы, расщепление ангиотензина I в ангиотензин II (за исключением крыс) и активацию матричных протеаз и цитоксинов. Эндогенно химаза регулируется серпинами α 1-антихимотрипсином и α 1-протеиназой.

Хотя точная патофизиологическая роль химазы еще не была определена, химаза была вовлечена в микрососудистую утечку, накопление нейтрофилов, стимуляцию секреции слизи и модуляцию цитокинов. Активный, химазо-селективный ингибитор может быть показан при таких заболеваниях, опосредованных тучными клетками, как астма, пневмония и хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD). Ввиду того, что химаза может играть роль в генерировании ангиотензина II сердца и сосудистых стенок, ингибитор может потенциально использоваться в качестве антигипертензивного лечения по поводу повреждения и воспаления сосудистой стенки (атеросклероз/рестеноз), а также гипертрофии сердца. Таким образом, низкомолекулярные ингибиторы химазы, вероятно, представляют полезные терапевтические средства.

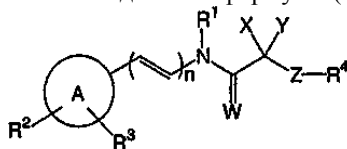
В патенте США № 5508273, выданном Beers et al., и в публикации Bioorganic & Med. Chem. Lett., 1995, 5 (16), 1801-1806 описаны соединения фосфоновой кислоты, которые можно использовать при лечении заболеваний, связанных с потерей костной ткани. В частности, в качестве ингибиторов остеокластической кислоты фосфатазы были описаны производные 1-нафтилметилфосфоновой кислоты формулы



Соответственно, целью настоящего изобретения является предоставление фосфоновой кислоты и соединений фосфоновой кислоты, которые являются ингибиторами серин-протеазы, ингибиторами химазы, которые можно использовать для лечения воспалительных и опосредованных серин-протеазой расстройств. Другой целью изобретения является предоставление способа получения фосфоновой кислоты или соединений фосфиновой кислоты, их композиций, промежуточных соединений и производных. Еще одной целью изобретения является предоставление способов лечения воспалительных и опосредованных серин-протеазой расстройств.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение направлено на соединение формулы (I)



где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

A выбрано из группы, состоящей из арила, гетероарила, бензоконденсированного гетероциклила, циклопропила, где n равно 0 и один из R^2 или R^3 представляет собой фенил и бензоконденсированный циклоалкил, и кольцо A необязательно замещено R^2 и R^3 ;

R^2 представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, метокси, C_{2-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, галогена, гидроксиды и нитро; кроме того, R^2 представляет необязательно оксо, когда кольцо A представляет собой гетероарил- или бензоконденсированный гетероциклил;

и где любой содержащий арил заместитель R^2 необязательно замещен заместителем, независимо

выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкилтио, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, галогена, гидрокси и нитро;

и где любые из указанных выше содержащих C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкокси заместителей R^2 необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-NR^{11}R^{12}$, арила, гетероарила, одного-трех галогенов и гидрокси; где R^{11} и R^{12} независимо представляют собой водород; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси или $-NR^{15}R^{16}$, или арилом;

R^{15} и R^{16} независимо представляют собой заместители, выбранные из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и арила, и указанные R^{15} и R^{16} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

R^3 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, $-OCF_3$, $-OCH_2(C_{2-6})$ алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, $-NHC(=O)Cu$, $-N(C_{1-6}алкил)C(=O)Cu$, $-(NC(O=O))_2NH_2$, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ циклоалкила, $-C(=O)N(C_{1-6}алкил)циклоалкила$, $-C(=O)NHCu$, $-C(=O)N(C_{1-6} алкил)Cu$, $-C(=O)Cu$, $-OC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)O$ арила, $-C(=O)O$ гетероарила, $-CO_2H$, уреидо, галогена, гидрокси, нитро, циано, арила, гетероарила, гетероарилокси, и арилокси;

где любые из указанных выше содержащих C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси заместителей R^3 необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ (циклоалкила), $-N(C_{1-6}алкил)(циклоалкила)$, $-NHCu$, $-N(C_{1-6}алкил)Cu$, арила, гетероарила, гидрокси, галогена, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси и $-C(=O)Cu$;

где указанные R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} представляют собой заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и арила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкилом или $-N(C_{1-6})$ диалкилом; и R^{17} и R^{18} , R^{19} и R^{20} , R^{21} и R^{22} , R^{23} и R^{24} , и R^{25} и R^{26} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

Su представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил $C(=O)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкил $C(=O)C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алкил $C(=O)$ арила, $-C(=O)(C_{1-6})$ алкила, $-C(=O)(C_{1-6})$ алкокси, $-C(=O)$ арила, $-SO_2$ арила, арила, гетероарила и гетероциклила; где арильная часть любого содержащего арил заместителя Su необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, галогена, гидрокси, $-NH_2$, $NH(C_{1-6})$ алкила и $-N(C_{1-6})$ диалкила, и где гетероцикл необязательно замещен арилом, 1-3 атомами галогена или 1-3 оксо заместителями; и гетероцикл является необязательно спиро-конденсированным с указанным Su ;

и где C_{1-6} алкенильные и C_{1-6} алкинильные заместители R^3 необязательно замещены арилом или $-C(=O)NR^{27}R^{28}$, где указанные R^{27} и R^{28} независимо представляют собой водород; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}алкилом)$, или $-N(C_{1-6})$ диалкилом; или арил; и R^{27} и R^{28} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

где арильные, гетероарильные и циклоалкильные заместители R^3 необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^{14} ;

где R^{14} представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкилтио, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкил, $-N(C_{1-6})$ диалкил, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси, галоген, гидрокси или нитро;

и любой из указанных выше содержащих C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси заместителей R^{14} необязательно замещен на концевом атоме углерода заместителем, выбранным из $-NR^{29}R^{30}$, арила, гетероарила, 1-3 атомов галогена или гидрокси; где R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}алкилом)$ или $-N(C_{1-6})$ диалкилом; или арил; и R^{29} и R^{30} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

$n=0$ или 1;

W представляет собой O или S ;

X представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

Y независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, замещенного $-OSO_2NH_2$ или гидрокси; SO_3H , CO_2H , гетероарила, $-OC(=O)NH_2$ и $P(=O)OR^5R^6$, при условии, что когда Y представляет собой CO_2H , A и Z оба должны представлять собой бициклические кольцевые системы;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ алкилом, $-N(C_{1-6})$ диалкилом, 1,3-диоксолан-2-илом, C_{1-6} алкилкарбонилокси, C_{1-6} алкоксикарбонилокси, C_{1-6} алкилкарбонилтио, (C_{1-6}) алкиламинокарбонил, ди (C_{1-6}) алкиламинокарбонил, 1-3 галогенами или гидрокси; и арил необязательно замещен C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{2-6} алкенилом, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкилом, $-N(C_{1-6})$ диалкилом, арилом, гетероарилом, арилокси, гетероарилокси, галогеном, гидрокси или нитро;

альтернативно, когда R^6 представляет собой C_{1-8} алкокси, R^5 и R^6 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 5-8-членного моноциклического кольца;

при условии, что R^5 отличается от C_{1-6} алкила, замещенного ди(C_{1-6})алкиламинокарбонилем, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой ОН и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R^5 отличается от C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкилкарбонилтио, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой CH_3 и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{2-8} алкенила, гетероарила, арила и гидроксид; C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкокси и C_{2-8} алкенил необязательно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, арила, гетероцикла, гетероарила, NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, C_{1-6} алкилкарбонилкси, C_{1-6} алкилкарбонилтио, C_{1-6} алкоксикарбонилкси, (C_{1-6}) алкиламинокарбонила, ди(C_{1-6})алкиламинокарбонила, 1-3 атомов галогена и гидроксид; и когда R^6 представляет собой C_{1-8} алкил, указанный C_{1-8} алкил необязательно замещен 1-4 дополнительными атомами галогена, так что 1-3 атома галогена представляют собой необязательно хлор, а 1-7 атомов галогена представляют собой необязательно фтор;

где гетероарильные и арильные заместители R^6 необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкилтио, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, галогена, гидроксид и нитро;

Z представляет собой 7-15-членную моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из арила, гетероарила, бензоконденсированного гетероцикла или бензоконденсированного циклоалкила; необязательно замещенного R^4 ;

R^4 представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкилтио, арил(C_{1-6})алкила, арил(C_{2-6})алкенила, галогена, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, арила, $-CO_2H$, оксо и циано; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил и C_{1-6} алкокси необязательно замещены $-NR^{33}R^{34}$, арилом, гетероарилом, циклоалкилом, 1-3 атомами галогена или гидроксид; и каждый из арила и гетероарила необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкилтио, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, 1-3 атомов галогена гидроксид и нитро;

где указанные R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} представляют собой заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и арила, где алкил необязательно замещен гидроксид, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6})$ алкилом, или $-N(C_{1-6})$ диалкилом; R^{31} с R^{32} и R^{33} с R^{34} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

и его фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстрирующей изобретение является фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и любое из описанных выше соединений. Иллюстрацией изобретения является фармацевтическая композиция, изготовленная смешиванием любого из описанных выше соединений и фармацевтически приемлемого носителя. Иллюстрирующим изобретение является способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание любого из описанных выше соединений и фармацевтически приемлемого носителя.

Настоящее изобретение также направлено на способ получения настоящих соединений и их фармацевтических композиций и лекарственных средств.

Настоящее изобретение, кроме того, направлено на способы лечения или облегчения расстройства, опосредованного серин-протеазой. В частности, способ по настоящему изобретению направлен на лечение или облегчение таких расстройств, опосредованных химазой, как аллергический ринит, вирусный ринит, астма, хронические обструктивные легочные заболевания, бронхит, эмфизема легких, острое повреждение легких, артрит, реперфузионное повреждение, ишемия, гипертония, гиперкардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, связанная с инфарктом миокарда, гипертрофия миокарда, артериосклероз, саркоидоз, стеноз сосудов или рестеноз (например, связанный с повреждением сосуда, ангиопластикой, сосудистыми стентами или сосудистыми трансплантатами), пневмосклероз, почечный фиброз (например, связанный с гломерулонефритом), печеночный фиброз, образование послеоперационных спаек, склеродермия, ревматоидный артрит, буллезная псевдопузырчатка и атеросклероз, но не ограничивается ими. Кроме того, эти соединения можно применять для модуляции заживления ран и рестройки ткани (например, при гипертрофии миокарда), а также для иммунной модуляции.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показано процентное изменение удельного легочного сопротивления (SR_L) относительно исходного уровня для соединения 17 при введении посредством ингаляции аэрозоля, по сравнению с контролем, на модели спонтанной астмы, вызванной антигеном *Ascaris suum*, у овцы, в течение 8-часового периода.

На фиг. 2 показано изменение кумулятивной дозы карбахола, требуемой для увеличения SR_L на 400% (PC 400) относительно исходной величины (BSL), измеренное через 24 ч после введения соединения 17 посредством доставки ингаляцией аэрозоля на модели спонтанной астмы, вызванной антигеном *Ascaris suum*, у овцы, по сравнению с величиной при провокационной пробе с карбахолом через 24 ч после введения (после антигена).

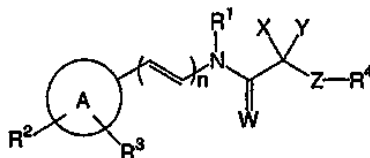
На фиг. 3 показано процентное изменение удельного легочного сопротивления (SR_L) относительно

исходного уровня для соединения 17 при пероральном введении, по сравнению с контролем, на модели спонтанной астмы, вызванной антигеном *Ascaris suum*, у овцы, в течение 8-часового периода.

На фиг. 4 показано изменение кумулятивной дозы карбахола, требуемой для увеличения SR_L на 400% (PC 400) относительно исходной величины (BSL), измеренное через 24 ч после перорального введения соединения 17 на модели спонтанной астмы, вызванной антигеном *Ascaris suum*, у овцы, по сравнению с величиной при провокационной пробе с карбахолом через 24 ч после введения (после антигена).

Подробное описание изобретения

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I)



где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

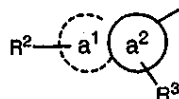
Предпочтительнее, R^1 представляет собой водород.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I),

где A выбрана из группы, состоящей из арила, гетероарила, бензоконденсированного гетероцикла, и бензоконденсированного гетероцикла, необязательно замещенного R^2 и R^3 .

Предпочтительно, кольцевая система A выбрана из группы, состоящей из гетероарила, бензоконденсированного гетероцикла или арила.

Предпочтительно, A представляет собой бициклическую систему формулы



где часть a^1 указанного a^1a^2 необязательно замещена R^2 , а часть a^2 необязательно замещена R^3 .

Предпочтительно, a^2 представляет собой ароматическое кольцо.

Предпочтительно, кольцевая система A выбрана из группы, состоящей из нафтила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила, дигидронафтила, инданила, тетралинила и бензодиоксолила, когда $n=0$; и A представляет собой фенил, пиридин-2-ил или пиридин-3-ил, когда $n=1$.

В вариантах осуществления настоящего изобретения, где бициклическая кольцевая система используется для A , кольцо a^2 должно быть ароматическим. Предпочтительнее, кольцевая система A выбрана из группы, состоящей из нафтила, бензотиазолила и бензотиофенила, когда $n=0$; и A выбрана из группы, состоящей из фенила, пиридин-2-ила и пиридин-3-ила, когда $n=1$.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), где $n=1$.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), где R^2 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, метокси, C_{2-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, галогена, гидрокси и нитро; где C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси необязательно замещены заместителем, выбранным из $-NR^{11}R^{12}$, арила, гетероарила, одного-трех галогенов и гидрокси.

Предпочтительнее, R^2 представляет собой заместитель, независимо выбранный из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, метокси, C_{2-4} алкокси, гидрокси, галогена и $-NH_2$.

Наиболее предпочтительно, R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, галоген и $-NH_2$.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), где R^3 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкокси, $-OCH_2(C_{2-6})$ алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, $-NHC(=O)Cu$, $-N(C_{1-6}алкил)C(=O)Cu$, $-C(=O)C_{1-4}алкокси$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ циклоалкила, $-C(=O)N(C_{1-6}алкил)циклоалкила$, $-C(=O)NHCSu$, $-C(=O)N(C_{1-6}алкил)Cu$, $-C(=O)Cu$, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, галогена, гидрокси, нитро, циано, арила и арилокси; где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ циклоалкила, $-N(C_{1-6}алкил)циклоалкила$, $-NHCSu$, $-N(C_{1-6}алкил)Cu$, арила, гетероарила, галогена, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)(C_{1-4})алкокси$ и $-C(=O)Cu$; где алкенил необязательно замещен на концевом углеороде арилом и $-C(=O)NR^{27}R^{28}$ и где арил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^{14} .

Предпочтительнее, R^3 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cu$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ циклоалкила, $-C(=O)N(C_{1-6}алкил)циклоалкила$, галогена и арила; где алкил и алкокси необязательно замещены на концевом атоме углерода 1-3 атомами фтора, $-NH_2$, $-NHCSu$ или $-N(C_{1-4}алкил)Cu$; и где арил и циклоалкил

необязательно замещен группой, независимо выбранной из R¹⁴.

Еще предпочтительнее, R³ представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из трифторметила, C₁₋₄алкокси, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора, -NH₂, -NHC(=O)Су или галогеном.

Предпочтительно, когда R³ представляет собой -NHC(=O)Су, то Су представляет собой предпочтительно пиперидинил и замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилC(=O)C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкилC(=O)C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилC(=O)арила, -C(=O)(C₁₋₄)алкила, -C(=O)(C₁₋₄)алкокси, -C(=O)арила, -SO₂арила, арила, гетероарила, и гетероциклила; где арил и арильная часть C₁₋₄алкилC(=O)арила, -C(=O)арила и -SO₂арила необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, C₁₋₆алкокси, галогена, гидрокси, -NH₂, NH(C₁₋₆)алкила и -N(C₁₋₄)диалкила и где гетероциклил необязательно замещен арилом, 1-3 атомами галогена, или одним оксо заместителем.

Наиболее предпочтительно, R³ представляет собой трифторметил, 1-2 атома фтора, хлор-, метокси, трифторметокси или NH₂; кроме того, когда А представляет собой нафтил и n=0, R³ представляет собой 4- {[1-(нафталин-2-карбонил)пиперадин-4-карбонил]амино}нафталин-2-ил.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), где Х представляет собой водород или C₁₋₃алкил.

Предпочтительнее, Х представляет собой водород.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), где Y независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, SO₃H, CO₂H, гетероарила, -OC(=O)NH₂ и P(=O)OR⁵R⁶, где алкил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OSO₂NH₂ и гидрокси.

Предпочтительнее, Y представляет собой независимо SO₃H или P(=O)OR⁵R⁶.

Наиболее предпочтительно, Y представляет собой P(=O)OR⁵R⁶.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), где R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₃алкила, необязательно замещенного NH₂, -NH(C₁₋₆)алкилом, -N(C₁₋₆)диалкилом, C₁₋₆алкилкарбонилокси, C₁₋₆алкоксикарбонилокси, C₁₋₆алкилкарбонилтио, (C₁₋₆)алкиламинокарбонил, ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонил, 1-3 галогенами или гидрокси; и арила, необязательно замещенного C₁₋₆алкилом, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₂₋₆алкенилом, -NH₂, -NH(C₁₋₆)алкилом, -N(C₁₋₆)диалкилом, арилом, гетероарилом, арилокси, гетероарилокси, галогеном, гидрокси или нитро; альтернативно, когда R⁶ представляет собой C₁₋₈алкокси, R⁵ и R⁶ взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 5-8-членного моноциклического кольца;

при условии, что R⁵ отличается от C₁₋₆алкила, замещенного ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонил, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, n=1, R⁶ представляет собой OH и Z-R⁴ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R⁵ отличается от C₁₋₆алкила, замещенного C₁₋₆алкилкарбонилтио, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, n=1, R⁶ представляет собой CH₃ и Z-R⁴ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил.

Предпочтительнее, R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₃алкила, необязательно замещенного C₁₋₆алкилкарбонилокси, C₁₋₆алкоксикарбонилокси, C₁₋₆алкилкарбонилтио, (C₁₋₆)алкиламинокарбонил, ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонил, 1-3 галогенами или гидрокси и арилом, альтернативно, когда R⁶ представляет собой C₁₋₈алкокси, R⁵ и R⁶ взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 6-7-членного моноциклического кольца; при условии, что R⁵ отличается от C₁₋₃алкила, замещенного ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонил, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, n=1, R⁶ представляет собой OH и Z-R⁴ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R⁵ отличается от C₁₋₃алкила, замещенного (C₁₋₆)алкиламинокарбонилтио, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, n=1, R⁶ представляет собой CH₃ и Z-R⁴ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил.

Наиболее предпочтительно, R⁵ представляет собой водород или C₁₋₃алкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкилкарбонилокси, C₁₋₆алкоксикарбонилокси, C₁₋₆алкилкарбонилтио, (C₁₋₆)алкиламинокарбонил или ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонил; и альтернативно, когда R⁶ представляет собой C₁₋₈алкокси, R⁵ и R⁶ взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 6-членного моноциклического кольца; при условии, что R⁵ отличается от C₁₋₃алкила, замещенного ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонил, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, n=1, R⁶ представляет собой OH и Z-R⁴ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R⁵ отличается от C₁₋₃алкила, замещенного C₁₋₆алкилкарбонилтио, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, n=1, R⁶ представляет собой CH₃ и Z-R⁴ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), где R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, C₂₋₈алкенила, гетероарила, арила и гидрокси; где алкил, алкокси и алкенил необязательно замещены на концевом атоме углерода заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₄алкокси, арила, гетероарила, гетероциклила, C₁₋₆алкилкарбонилокси, C₁₋₆алкилкарбонилтио, C₁₋₆алкоксикарбонилокси, (C₁₋₆)алкиламинокарбонил, ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонил и гидрокси; и где гетероарил и арил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из арила, гидрокси, C₁₋₆алкокси и галогена.

Предпочтительнее, R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-8} алкокси, гетероарила, арила, и гидрокси; где алкил необязательно замещен на концевом атоме углерода заместителем, выбранным из C_{1-3} алкокси, арила или гидрокси; и алкокси необязательно замещен на концевом атоме углерода заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкилкарбонилкокси и ди(C_{1-6})алкиламинокарбонила; и где гетероарил и арил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из арила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и галогена.

Наиболее предпочтительно, R^6 выбран из группы, состоящей из метила, этила, метоксипропила, фенэтила, бензо[1,3]диоксо-5-илпропила, гидрокси и C_{1-3} алкокси, необязательно замещенной C_{1-6} алкилкарбонилкокси и ди(C_{1-6})алкиламинокарбонилком.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), где Z представляет собой бициклический арил или бициклический гетероарил; где арил и гетероарил необязательно замещены группой R^4 ; при условии, что когда Y представляет собой CO_2H , A должна представлять собой бицикл.

Предпочтительнее, Z выбран из группы, состоящей из индолила, бензотиофенила, нафталинила, хинолинила, изохинолинила и бензотиазолонна.

Наиболее предпочтительно Z выбран из группы, состоящей из индолила, бензотиофенила и нафталинила.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), где R^4 представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкокси, арил(C_{2-6})алкенила, галогена, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, арила, $-CO_2H$, оксо и циано; где алкил и алкокси необязательно замещены на концевом атоме углерода заместителем, выбранным из арила, $-NR^{33}R^{34}$, 1-3 атомов галогена или гидрокси; где арил необязательно замещен 1-3 заместителями, необязательно замещенными 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, галогена, гидрокси и нитро.

Предпочтительно, R^4 представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкокси, арил(C_{2-6})алкенила, галогена, $-C(=O)Cy$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, арила, $-CO_2H$, оксо и циано; где алкил и алкокси необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из $-NR^{33}R^{34}$, арила, 1-3 атомов галогена или гидрокси; где арил необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, арила, галогена, гидрокси и нитро.

Предпочтительнее, R^4 представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, арил(C_{2-6})алкенила, галогена и $-C(=O)Cy$; где арил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена и C_{1-4} алкокси.

Наиболее предпочтительно, R^4 представляет собой 1-2 заместителя, выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, метила, фенил(C_{2-6})алкенила и $-C(=O)(2-(4-фенилпиперидин-1-илкарбонила))$.

Варианты осуществления фосфоновой и фосфиновой кислот по настоящему изобретению включают те соединения формулы (Ia), где заместители представляют собой, как определено ранее (включая ранее перечисленные предпочтительные замещения в любой комбинации). Примеры вариантов осуществления настоящего изобретения показаны в табл. 1.

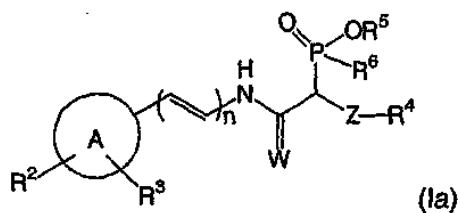


Таблица I

Соед.		R ⁵	R ⁶	n	W	Z-R ⁴
1	нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
2	3,4-дифторфенил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
4	4-фторфенил	H	OH	1	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
5	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-метилбензотиофен-2-ил
6	3-фторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
7	3,4-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
8	4-{[1-(нафталин-2-илкарбонил) пиперадин-4-илкарбонил] амино} нафталин-2-ил	H	OH	0	0	нафталин-1-ил
9	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
10	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-фторбензотиофен-3-ил
11	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-фтор-N-метилиндол-3-ил
12	4-аминофенил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
13	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-бром-N-метилиндол-3-ил
14	фенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
15	3-фторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
16	3,4-трифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
17	3,4-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
18	фенил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-2-ил
19	4-фторфенил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
20	нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
21	2-фторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
22	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	N-метилиндол-3-ил
23	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-бромбензотиофен-3-ил
24	4-фторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
25	пиридин-3-ил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
26	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	бензотиофен-3-ил
27	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	N-(3-фенилаллил) индол-3-ил
28	нафталин-2-ил	H	CH ₂ CH ₃	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
29	3,4-дифторфенил	H	CH ₂ CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
30	бензотиазол-6-ил	H	OH	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
31	нафталин-2-ил	H	OH	0	0	нафталин-1-ил
32	нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	2-(4-фенилпиперидин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
33	нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	нафталин-1-ил
34	нафталин-2-ил	H	3-метоксипропил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
35	нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	2-(4-(4-метоксифенил) пиперидин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
36	нафталин-2-ил	H	фенэтил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

37	фенил	Н	ОН	1	О	нафталин-1-ил
38	4-метоксифенил	Н	ОН	1	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
39	нафталин-2-ил	Н	3- (бензо [1, 3] диоксол- 5-ил) пропил	0	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
40	нафталин-2-ил	Н	3-(нафтилен-1- ил) пропил	0	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
41	нафталин-2-ил	Н	СН ₃	0	О	2-(4- (бензилоксикарбонил) пиперазин-1- илкарбонил) бензотиофен- 3-ил
42	4-метилфенил	Н	ОН	1	О	5-хлорбензотиофен-2-ил
43	нафталин-2-ил	Н	3-(4- гидроксифенил) пропил	0	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
44	3-((N-бензоилпиперидин-4- иламино) метил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	О	нафталин-1-ил
45	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	С	5-хлорбензотиофен-3-ил
46	3-[(4-фенил-циклогекс-3-енил) -N- метиламинокарбонил] нафталин-2-ил	Н	ОН	0	О	нафталин-1-ил
47	нафталин-2-ил	Н	СН ₃	0	О	2-((4-фторфенил) пиперидин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
48	нафталин-2-ил	Н	(3-фенил) пропил	0	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
49	3, 4-диметоксифенил	Н	ОН	1	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
51	нафталин-2-ил	Н	(4-фенил) Бутил	0	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
52	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	О	6-хлор-N-метилиндол-3-ил
53	нафталин-2-ил	Н	3-(4- метоксифенил) пропил	0	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
54	3-[4-((3-фенэтил) пирролидин-1- илкарбонил)] нафталин-2-ил	Н	ОН	0	О	нафталин-1-ил
55	бензотиофен-5-ил	Н	ОН	0	О	5-хлорбензотиофен-3-ил
56	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	О	5-карбокси-N-метилиндол- 3-ил
57	хинолин-3-ил	Н	ОН	0	О	нафталин-1-ил
58	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	О	7-хлор-N-метилиндол-3-ил
59	бензо [b] тиофен-6-ил	Н	ОН	0	О	нафталин-1-ил
60	3-[4-(6-хлор-2-оксо-2, 3- дигидробензоимидазол-1- ил) пиперидин-1-илкарбонил] нафталин- 2-ил	Н	ОН	0	О	нафталин-1-ил
61	4-бифенил	Н	ОН	0	О	нафталин-1-ил
62	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	О	N-циклопропилметилиндол- 3-ил
63	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	О	4-хлор-N-метилиндол-3-ил
64	бензотиофен-2-ил	Н	ОН	0	О	нафталин-1-ил

65	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-циано-N-метилиндол-3-ил
66	4-гидроксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
67	(6-бром) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
68	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	индол-3-ил
69	2-аминобензотиазол-5-ил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
70	3-(циклогексиламино)метилнафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
71	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-фенилбензотиофен-3-ил
72	3-(N-бензиламинокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
73	3-(пиридин-4-илпирролидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
74	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-метокси-N-метилиндол-3-ил
75	3-(метоксикарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
76	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	6-бромбензотиофен-3-ил
77	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	N-изопропилиндол-3-ил
78	4-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
79	хинолин-6-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
81	4-трифторметилфенил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
82	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	N-фенилиндол-3-ил
83	4-(1H-индол-3-ил)пиперидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
85	инданил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
86	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-хлор-1,1-диоксобензотиофен-3-ил
87	((3-фенил)пирролидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
89	нафталин-2-ил	Н	Ph	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
90	((3-метил)циклогексиламино)метилнафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
91	3-(циклопентил-N-метиламинокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
92	3-((5-метоксикарбонил)аминометил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
93	3-(4-(2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)пиперидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
94	3-(фениламинокарбонил)окси)метил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
95	3-(N-фенил-карбамоилокси)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
96	хинолин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил

97	3-((4-феноксифенил)аминокарбонил)оксиметил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
98	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-(4-фторфенил)-N-метилиндол-3-ил
99	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	4-бромбензотиофен-3-ил
100	3-[(4-бензотриазол-1-илпиперидин-1-илкарбонил)]нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
101	3-(4-фенил)пиперидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
102	3-((нафталин-2-илкарбонил)пиперидин-4-илметиламинометил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
103	3-((3-бензолсульфонил)пирролидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
104	3-(N-[3-(4-оксо-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-8-карбонил)]нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
105	3-(нафталин-2-иламинокарбонил)оксиметил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
106	2-фторфенил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
107	3-(бензиламинометил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
108	(3-ОН)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
109	3-(N-бензил-3-акриламид)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
110	3-((5-фенил)пентиламино)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
111	3-(N-бензил-N-метиламинокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
112	3-[(5Н-добензо[а, d]циклопентен-5-ил)пропил]метиламинометилнафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
113	3-(4-(бензотриазол-2-ил)пиперидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
114	1-(2-оксо-2-(4-фенил)пиперидин-1-ил)этокси)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
115	3-([2-(3,4-диметоксифенил)этил]-N-метиламинокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
116	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	1-метил-1Н-пиррол[2,3-в]пиридин
117	3-((4-ОН-циклогексиламино)метил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
118	нафталин-2-ил	Н	СН ₃	0	0	2-карбокситиофен-3-ил

119	3-(бензиламинокарбонил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
121	3-(3-фенилаллилокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
122	3-(бензилокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
123	3-(метоксикарбонилметокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
124	3-(циклопентиламинометил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
125	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-2-ил
126	3-(фенэтилметиламинометил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
127	нафталин-2-ил	Н	СН ₃	0	0	2-(бензиламинокарбонил) бензотиофен-3-ил
128	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	N-фенилиндол-4-ил
129	индол-5-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
130	3-(3-фенилпропилкарбамоил) метокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
131	3-(2-фенилпирролидин-1-илкарбонил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
132	3-аминонафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
133	3-((5-гидроксипентиламино) метил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
134	1-(метоксикарбонилметокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
135	бензо [1, 3] диоксолил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
137	изохинолин-3-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
138	3-феноксифенил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
139	3-(изопропилкарбонил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
140	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	бензотиофен-2-ил
141	3-{{1-(нафталин-2-илкарбонил) пиперидин-4-илкарбонил} амино} нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
142	3-(бензилметиламинметил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
143	нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	6-(4-бутилфенил) бензотиофен-3-ил
144	транс-2-фенилциклопроп-1-ил	Н	СН ₃	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
145	2-метоксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
146	бензофуран-2-ил	Н	СН ₃	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
147	2-нитрофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
148	2-метилкарбонилксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
149	2-гидроксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
150	пиридин-2-ил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
151	2-аминофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
152	3-трифторметилфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

153	3-трифторметоксифенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
154	3-метоксифенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
155	2-метилфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
156	2,6-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
157	4-цианофенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
158	2-уреидофенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
159	2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ фенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
160	2-хлорфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
161	3-хлорфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
162	3,5-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
163	2,3-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
164	2-бромфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
165	2,3-диметоксифенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
166	3-нитрофенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
167	3-бромфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
168	3,5-диметоксифенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
169	2,5-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
170	3,5-дихлорфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
171	2,4-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
172	3-аминофенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
173	фенил		-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-	1	0	нафталин-1-ил
174	фенил	3-метоксипроп-1-ил	ОН	1	0	нафталин-1-ил
175	фенил	3-метоксипроп-1-ил	3-метоксипроп-1-илокси	1	0	нафталин-1-ил
176	фенил	2-(1,3-диоксолац-2-ил)эт-1-ил	ОН	1	0	нафталин-1-ил
177	фенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	нафталин-1-ил
178	фенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	нафталин-1-ил
179	фенил	(2-диметиламино)эт-1-ил	2-диметиламиноэтокси	1	0	нафталин-1-ил
180	фенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	1	0	нафталин-1-ил
181	фенил	(CH ₂) ₂ SC(=O) трет-бутил	-O(CH ₂) ₂ SC(=O) трет-бутил	1	0	нафталин-1-ил
182	3,4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
183	3,4-дифторфенил	(2-диметиламино)эт-1-ил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
184	3,4-дифторфенил	(2-амино)эт-1-ил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
185	3,4-дифторфенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
186	3,4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-	-OCH ₂ OC(=O) трет-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

		бутил	бутил			
187	3,4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
188	3,4-дифторфенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
189	3,4-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
190	3,4-дифторфенил	CH ₂ OC(=O) метил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
191	3,4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
192	2-метоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
193	пиридин-2-ил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
194	3-трифторметоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
195	3-метоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
196	2,6-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
197	2-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
198	3-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
199	3,5-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
200	2,3-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
201	2-бромфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
202	2,3-диметоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
203	3-нитрофенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
204	3-бромфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
205	3,5-диметоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
206	2,5-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
207	3,5-дихлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
208	2,4-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
209	3-аминофенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
210	2-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
211	пиридин-2-ил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
212	3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
213	3-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
214	2,6-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
215	2-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
216	3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
217	3,5-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
218	2,3-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
219	2-бромфенил	-CH ₂ OC(=O)	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

		трет-бутил				
220	2,3-диметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
221	3-нитрофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
222	3-бромфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
223	3,5-диметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
224	2,5-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
225	3,5-дихлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
226	2,4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
227	3-аминофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
228	2-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
229	пиридин-2-ил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
230	3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
231	3-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
232	2,6-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
233	2-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
234	3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
235	3,5-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
236	2,3-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
237	2-бромфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
238	2,3-диметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
239	3-нитрофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
240	3-бромфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
241	3,5-диметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
242	2,5-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O)	-OCH ₂ OC(=O)	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

		трет-бутил	трет-бутил			
243	3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
244	2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
245	3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
246	2-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
247	пиридин-2-ил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
248	3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
249	3-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
250	2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
251	2-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
252	3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
253	3, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
254	2, 3-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
255	2-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
256	2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
257	3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
258	3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
259	3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
260	2, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
261	3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
262	2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
263	3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
264	2-метоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
265	пиридин-2-ил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
266	3-трифторметоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

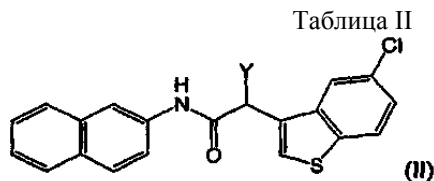
267	3-метоксифенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
268	2, 6-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
269	2-хлорфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
270	3-хлорфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
271	3, 5-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
272	2, 3-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
273	2-бромфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
274	2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
275	3-нитрофенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
276	3-бромфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
277	3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
278	2, 5-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
279	3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
280	2, 4-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
281	3-аминофенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
282	2-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
283	пиридин-2-ил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
284	3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
285	3-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
286	2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
287	2-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
288	3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
289	3, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
290	2, 3-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
291	2-бромфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
292	2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
293	3-нитрофенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
294	3-бромфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
295	3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
296	2, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
297	3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC(=O)	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

		изопропилокси				
298	2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
299	3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
300	3-фтор-5-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
301	2-фтор-3-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
302	4-фтор-3-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
303	2-фтор-5-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
304	3, 5-бромфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
305	3-цианофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
306	2-цианофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
307	3-фтор-5-трифторметилфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
308	3-фтор-5-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
309	2-фтор-3-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
310	4-фтор-3-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
311	2-фтор-5-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
312	3, 5-дибромфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
313	3-цианофенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
314	2-цианофенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
315	3-фтор-5-трифторметилфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
316	3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
317	2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
318	4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
319	2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
320	3, 5-дибромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
321	3-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
322	2-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
323	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
324	3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCН ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
325	2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCН ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
326	4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCН ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
327	2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCН ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
328	3, 5-дибромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCН ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

329	3-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
330	2-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
331	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
332	3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
333	2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
334	4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
335	2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
336	3,5-дибромфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
337	3-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
338	2-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
339	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
340	3-фтор-5-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
341	2-фтор-3-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
342	4-фтор-3-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
343	2-фтор-5-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
344	3,5-дибромфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
345	3-цианофенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
346	2-цианофенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
347	3-фтор-5-трифторметилфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
348	3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
349	2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
350	4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
351	2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
352	3,5-дибромфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
353	3-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
354	2-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
355	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

Варианты осуществления настоящего изобретения включают те соединения формулы (II), которые показаны в табл. II.

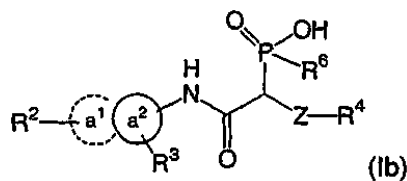
Таблица II



Соединение	Y
50	-SO ₃ H
80	-OC(=O)NH ₂
84	-CO ₂ H
88	
120	-CH ₂ OSO ₂ NH ₂
136	-CH ₂ OH

Предпочтительные варианты осуществления фосфоновой и фосфиновой кислот по настоящему изобретению включают те соединения формулы (Ib), в которых заместители представляют собой, как определено выше (включая любые комбинации предпочтительных вариантов осуществления). Примеры некоторых из этих вариантов осуществления показаны в табл. III:

Таблица III



Соед.		R ⁶	Z-R ⁴
1	нафталин-2-ил	CH ₃	5-хлор-N-метилендол-3-ил
3	нафталин-2-ил	OH	5-хлор-N-метилендол-3-ил

5	нафталин-2-ил	ОН	5-метилбензотиофен-2-ил
8	4-([1-(нафталин-2-илкарбонил) пиперидин-4-илкарбонил] амино) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
9	нафталин-2-ил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
10	нафталин-2-ил	ОН	5-фторбензотиофен-3-ил
11	нафталин-2-ил	ОН	5-фтор-N-метилиндол-3-ил
13	нафталин-2-ил	ОН	5-бром-N-метилиндол-3-ил
20	нафталин-2-ил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
22	нафталин-2-ил	Н	N-метилиндол-3-ил
23	нафталин-2-ил	Н	5-бромбензотиофен-3-ил
26	нафталин-2-ил	ОН	бензотиофен-3-ил
27	нафталин-2-ил	ОН	N-(3-фенилаллил) индол-3-ил
28	нафталин-2-ил	СН ₂ СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
30	бензотиазол-6-ил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
31	нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
32	нафталин-2-ил	СН ₃	2-(4-фенилпиперидин-1-карбонил) бензотиофен-3-ил
33	нафталин-2-ил	СН ₃	нафталин-1-ил
34	нафталин-2-ил	3-метокси-пропил	5-хлорбензотиофен-3-ил
35	нафталин-2-ил	СН ₃	2-(4-(4-метоксифенил) пиперидин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
36	нафталин-2-ил	фенэтил	5-хлорбензотиофен-3-ил
39	нафталин-2-ил	3-(бензо[1,3]диоксол-5-ил) пропил	5-хлорбензотиофен-3-ил
40	нафталин-2-ил	3-(нафтилин-1-ил) пропил	5-хлорбензотиофен-3-ил
41	нафталин-2-ил	СН ₃	2-(4-(бензилоксикарбонил)

			пиперазин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
43	нафталин-2-ил	3-(4-гидроксифенил) пропил	5-хлорбензотиофен-3-ил
44	3-(бензоилпиперидин-4-иламино)метил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
45	нафталин-2-ил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
46	3-[(4-фенил)циклотекс-3-енил-N-метиламинокарбонил] нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
47	нафталин-2-ил	СН ₃	2-((4-фторфенил)пиперидин-1-илкарбонил)бензотиофен-3-ил
48	нафталин-2-ил	(3-фенил) пропил	5-хлорбензотиофен-3-ил
51	нафталин-2-ил	(4-фенил) бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
52	нафталин-2-ил	ОН	6-хлор-N-метилиндол-3-ил
53	нафталин-2-ил	3-(4-метоксифенил) пропил	5-хлорбензотиофен-3-ил
54	3-[4-((3-фенэтил)пирролидин-1-илкарбонил)] нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
55	бензотиофен-5-ил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
56	нафталин-2-ил	ОН	5-карбокси-N-метилиндол-3-ил
57	хинолин-3-ил	ОН	нафталин-1-ил
58	нафталин-2-ил	ОН	7-хлор-N-метилиндол-3-ил
59	бензо[b]тиофен-6-ил	ОН	нафталин-1-ил
60	3-[4-(6-хлор-2-оксо-2,3-дигидробензоимдазол-1-ил)пиперидин-1-илкарбонил] нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
61	p-бифенил	ОН	нафталин-1-ил

62	нафталин-2-ил	ОН	N-циклопропилметилиндол-3-ил
63	нафталин-2-ил	ОН	4-хлор-N-метилиндол-3-ил
64	бензотиофен-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
65	нафталин-2-ил	ОН	5-циано-N-метилиндол-3-ил
67	(6-бром) нафталин-2-ил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
68	нафталин-2-ил	ОН	индол-3-ил
69	2-аминобензотиазол-5-ил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
70	3-(циклогексиламино) метилнафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
71	нафталин-2-ил	ОН	5-фенилбензотиофен-3-ил
72	3-(N-бензиламинокарбонил оксиметил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
73	3-(пиридин-4-илпирролидин-1-илкарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
74	нафталин-2-ил	ОН	5-метокси-N-метилиндол-3-ил
75	3-(метоксикарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
76	нафталин-2-ил	ОН	6-бромбензотиофен-3-ил
77	нафталин-2-ил	ОН	N-изопропилиндол-3-ил
79	хинолин-6-ил	ОН	нафталин-1-ил
82	нафталин-2-ил	ОН	N-фенолиндол-3-ил
83	4-(1H-индол-3-ил) пиперидин-1-илкарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
85	Инданил	ОН	нафталин-1-ил
86	нафталин-2-ил	ОН	5-хлор-1,1-диоксобензотиофен-3-ил
87	((3-фенил) пирролидин-1-илкарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
89	нафталин-2-ил	Ph	5-хлорбензотиофен-3-ил
90	((3-метил) циклогексиламино) метилнафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
91	3-(циклопентил-N-	ОН	нафталин-1-ил

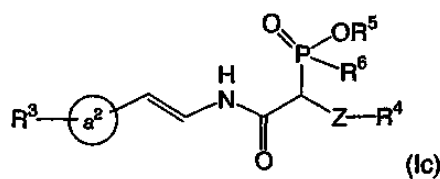
	метиламинокарбонил) нафталин-2-ил		
92	3-((сложный метиловый эфир гексаноевой кислоты) аминометил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
93	3-(4-(2-оксо-2,3- дигидробензоимидазол-1-ил) пиперидин-1-илкарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
94	3-(фениламинокарбонилокси) метил)нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
95	3-(N- фенилкарбамоилокси)нафталин- 2-ил	ОН	нафталин-1-ил
96	хинолин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
97	3-((4-феноксифенил) аминокарбонил оксиметил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
98	нафталин-2-ил	ОН	5-(4-фторфенил)-N- метилиндол-3-ил
99	нафталин-2-ил	ОН	4-бромбензотиофен-3-ил
100	3-[(4-бензотриазол-1- илпиперидин-1- илкарбонил)]нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
101	3-(4-фенил)пиперидин-1- илкарбонил)нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
102	3-((нафталин-2-илкарбонил) пиперидин-4- илметиламинометил)нафталин-2- ил	ОН	нафталин-1-ил
103	3-((3- бензолсульфонил)пирролидин-1- илкарбонил)нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
104	3-(N-[3-(4-оксо-1-фенил- 1,3,8-триазаспиро[4,5]декан- 8-карбонил)нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
105	3-(нафталин-2- иламинокарбонил оксиметил)	ОН	нафталин-1-ил

106	2-фторфенил	ОН	нафталин-1-ил
107	3-(бензиламинометил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
108	(3-ОН) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
109	3-(N-бензил-3-акриламид) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
110	3-(5-фенил) пентиламино) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
111	3-(N-бензил-N-метиламинокарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
112	3-[(5H-дибензо[a,d]циклопентен-5-ил) пропил] метиламинометилнафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
113	3-(4-(бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил)карбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
114	1-(2-оксо-2(4-фенилпиперидин-1-ил)этокси) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
115	3-((2-(3,4-диметоксифенил)этил)-N-метиламинокарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
116	нафталин-2-ил	ОН	1-метил-1H-пиррол[2,3-b]пиридин
117	3-(4-ОН-циклотексиламино) метил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
118	нафталин-2-ил	СН ₃	2-карбоксивензотиофен-3-ил
119	3-(бензиламинокарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
121	3-(3-фенилаллил)окси) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
122	3-(бензилокси) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
123	3-(метоксикарбонилметокси) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
124	3-(циклопентиламинометил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
125	нафталин-2-ил	ОН	5-хлорбензотиофен-2-ил
126	3-(фенэтилметиламинометил)	ОН	нафталин-1-ил

126	3-(фенэтилметиламинометил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
127	нафталин-2-ил	СН ₃	2-(бензиламинокарбонил) бензотиофен-3-ил
128	нафталин-2-ил	ОН	N-фенилиндол-4-ил
129	индол-5-ил	ОН	нафталин-1-ил
130	3-(3-фенилпропилкарбамоил) метокси) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
131	3-(2-фенилпирролидин-1- илкарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
132	3-аминонафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
133	3-((5-гидроксипентиламино) метил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
134	1-(метоксикарбонил-метокси) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
135	бензо[1,3]диоксолил	ОН	нафталин-1-ил
137	изохинолин-3-ил	ОН	нафталин-1-ил
138	3-феноксифенил	ОН	нафталин-1-ил
139	3-(изопропилоксикарбонил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
140	нафталин-2-ил	ОН	бензотиофен-2-ил
141	3-([1-(нафталин-2- илкарбонил) пиперидин-4- илкарбонил] амино) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
142	3-(бензилметиламинометил) нафталин-2-ил	ОН	нафталин-1-ил
143	нафталин-2-ил	ОН	6-(4- бутилфенил) бензотиофен- 3-ил
146	бензофуран-2-ил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил

Предпочтительные варианты осуществления фосфоновой и фосфиновой кислот по настоящему изобретению включают те соединения формулы (Ic), которые показаны в табл. IV.

Таблица IV



Соединение		R ⁵	R ⁶	Z-R ⁴
2	3,4-дифторфенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
4	4-фторфенил	H	ОН	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
6	3-фторфенил	H	СН ₃	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
7	3,4-дифторфенил	H	СН ₃	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
12	4-аминофенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
14	фенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
15	3-фторфенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
16	3,4-трифторфенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
17	3,4-дифторфенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
18	фенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
19	4-фторфенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
21	2-фторфенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
24	4-фторфенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
25	пиридин-3-ил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
29	3,4-дифторфенил	H	СН ₂ СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
37	Фенил	H	ОН	нафталин-1-ил
38	4-метоксифенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
42	4-метилфенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-2-ил
49	3,4-диметоксифенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
66	4-гидроксифенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
78	4-хлорфенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
81	4-трифторметилфенил	H	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
145	2-метоксифенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
146	бензофуран-2-ил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
147	2-нитрофенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
148	2-метилкарбонилноксифенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
149	2-гидроксифенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
150	пиридин-2-ил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
151	2-аминофенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
152	3-трифторметилфенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
153	3-трифторметоксифенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
154	3-метоксифенил	H	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил

155	2-метилфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
156	2,6-дифторфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
157	4-цианофенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
158	2-уреидофенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
159	2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ фенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
160	2-хлорфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
161	3-хлорфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
162	3,5-дифторфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
163	2,3-дифторфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
164	2-бромфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
165	2,3-диметоксифенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
166	3-нитрофенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
167	3-бромфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
168	3,5-диметоксифенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
169	2,5-дифторфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
170	3,5-дихлорфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
171	2,4-дифторфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
172	3-аминофенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
173	фенил	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ O-		нафталин-1-ил
174	фенил	3-метоксипроп-1-ил	ОН	нафталин-1-ил
175	фенил	3-метоксипроп-1-ил	3-метоксипроп-1-илокси	нафталин-1-ил
176	фенил	2-(1,3-диоксолан-2-ил)эт-1-ил	ОН	нафталин-1-ил
177	фенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	нафталин-1-ил
178	фенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		нафталин-1-ил
179	фенил	(2-диметиламино)эт-1-ил	2-диметиламиноэтокси	нафталин-1-ил
180	фенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	нафталин-1-ил
181	фенил	-(CH ₂) ₂ SC(=O) трет-бутил	-O(CH ₂) ₂ SC(=O) трет-бутил	нафталин-1-ил
182	3,4-дифторфенил	1-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
183	3,4-дифторфенил	(2-	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил

		диметиламино) эт-1-ил		
184	3, 4-дифторфенил	(2-амино) эт-1-ил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
185	3, 4-дифторфенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
186	3, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
187	3, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
188	3, 4-дифторфенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	5-хлорбензотиофен-3-ил
189	3, 4-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-хлорбензотиофен-3-ил
190	3, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) метил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
191	3, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
192	2-метоксифенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
193	пиридин-2-ил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
194	3-трифторметоксифенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
195	3-метоксифенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
196	2, 6-дифторфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
197	2-хлорфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
198	3-хлорфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
199	3, 5-дифторфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
200	2, 3-дифторфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
201	2-бромфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
202	2, 3-диметоксифенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
203	3-нитрофенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
204	3-бромфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
205	3, 5-диметоксифенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
206	2, 5-дифторфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
207	3, 5-дихлорфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
208	2, 4-дифторфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
209	3-аминофенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
210	2-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
211	пиридин-2-ил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
212	3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
213	3-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O)	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил

		трет-бутил		
214	2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
215	2-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
216	3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
217	3, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
218	2, 3-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
219	2-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
220	2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
221	3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
222	3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
223	3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
224	2, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
225	3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
226	2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
227	3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
228	2-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
229	пиридин-2-ил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
230	3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
231	3-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
232	2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O)	-OCH ₂ OC (=O)	5-хлорбензотиофен-3-ил

		трет-бутил	трет-бутил	
233	2-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
234	3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
235	3,5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
236	2,3-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
237	2-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
238	2,3-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
239	3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
240	3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
241	3,5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
242	2,5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
243	3,5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
244	2,4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
245	3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
246	2-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
247	пиридин-2-ил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
248	3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
249	3-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
250	2,6-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
251	2-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O)	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил

		трет-бутил		
252	3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
253	3,5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
254	2,3-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
255	2-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
256	2,3-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
257	3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
258	3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
259	3,5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
260	2,5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
261	3,5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
262	2,4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
263	3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
264	2-метоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
265	пиридин-2-ил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
266	3-трифторметоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
267	3-метоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
268	2,6-дифторфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
269	2-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
270	3-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
271	3,5-дифторфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
272	2,3-дифторфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
273	2-бромфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
274	2,3-диметоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
275	3-нитрофенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
276	3-бромфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил

277	3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-хлорбензотиофен-3-ил
278	2, 5-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-хлорбензотиофен-3-ил
279	3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-хлорбензотиофен-3-ил
280	2, 4-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-хлорбензотиофен-3-ил
281	3-аминофенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-хлорбензотиофен-3-ил
282	2-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
283	пиридин-2-ил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
284	3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
285	3-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
286	2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
287	2-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
288	3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
289	3, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
290	2, 3-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
291	2-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
292	2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
293	3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
294	3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
295	3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
296	2, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
297	3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
298	2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O)	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил

		изопропилокси		
299	3-аминофенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
300	3-фтор-5-хлорфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
301	2-фтор-3-хлорфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
302	4-фтор-3-хлорфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
303	2-фтор-5-хлорфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
304	3,5-дибромфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
305	3-цианофенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
306	2-цианофенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
307	3-фтор-5-трифторметилфенил	Н	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
308	3-фтор-5-хлорфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
309	2-фтор-3-хлорфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
310	4-фтор-3-хлорфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
311	2-фтор-5-хлорфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
312	3,5-дибромфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
313	3-цианофенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
314	2-цианофенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
315	3-фтор-5-трифторметилфенил	Н	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
316	3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
317	2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
318	4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
319	2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
320	3,5-дибромфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
321	3-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
322	2-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
323	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	5-хлорбензотиофен-3-ил
324	3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O)	-ОСН ₂ OC(=O)	5-хлорбензотиофен-3-ил

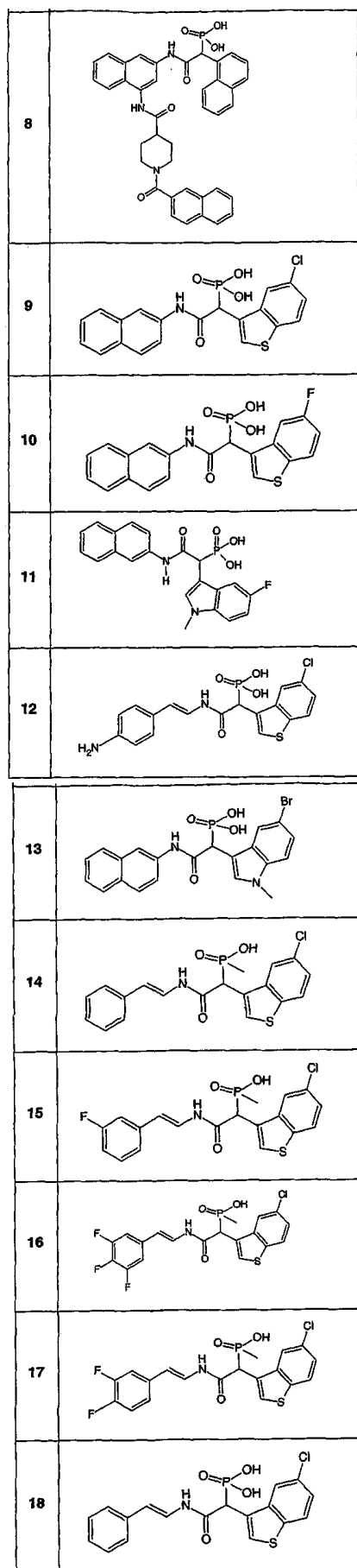
		трет-бутил	трет-бутил	
325	2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
326	4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
327	2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
328	3, 5-дибромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
329	3-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
330	2-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил
331	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	5-хлорбензотиофен-3-ил5-хлорбензотиофен-3-ил
332	3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
333	2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
334	4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
335	2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
336	3, 5-дибромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
337	3-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
338	2-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
339	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
340	3-фтор-5-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
341	2-фтор-3-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
342	4-фтор-3-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
343	2-фтор-5-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
344	3, 5-дибромфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
345	3-цианофенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил
346	2-цианофенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	5-хлорбензотиофен-3-ил

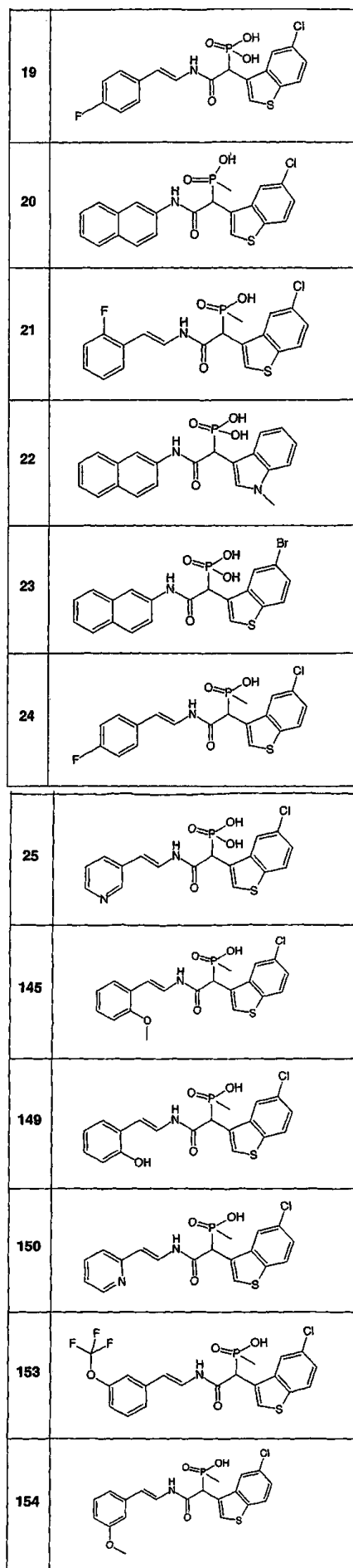
347	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		5-хлорбензотиофен-3-ил
348	3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
349	2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
350	4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
351	2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
352	3,5-дибромфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
353	3-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
354	2-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил
355	3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	5-хлорбензотиофен-3-ил

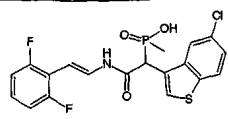
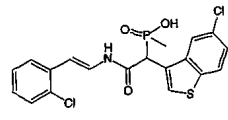
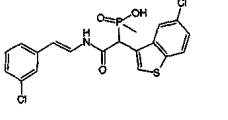
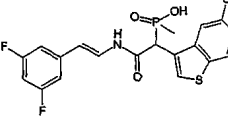
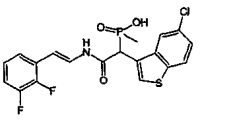
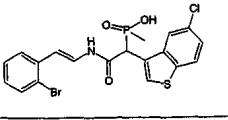
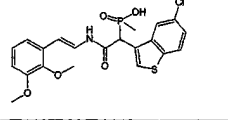
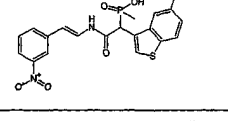
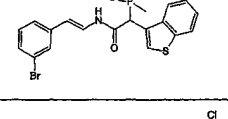
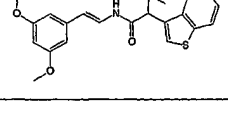
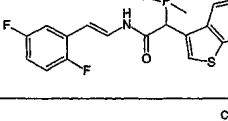
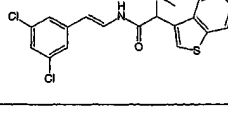
Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает репрезентативные соединения, представленные в табл. V.

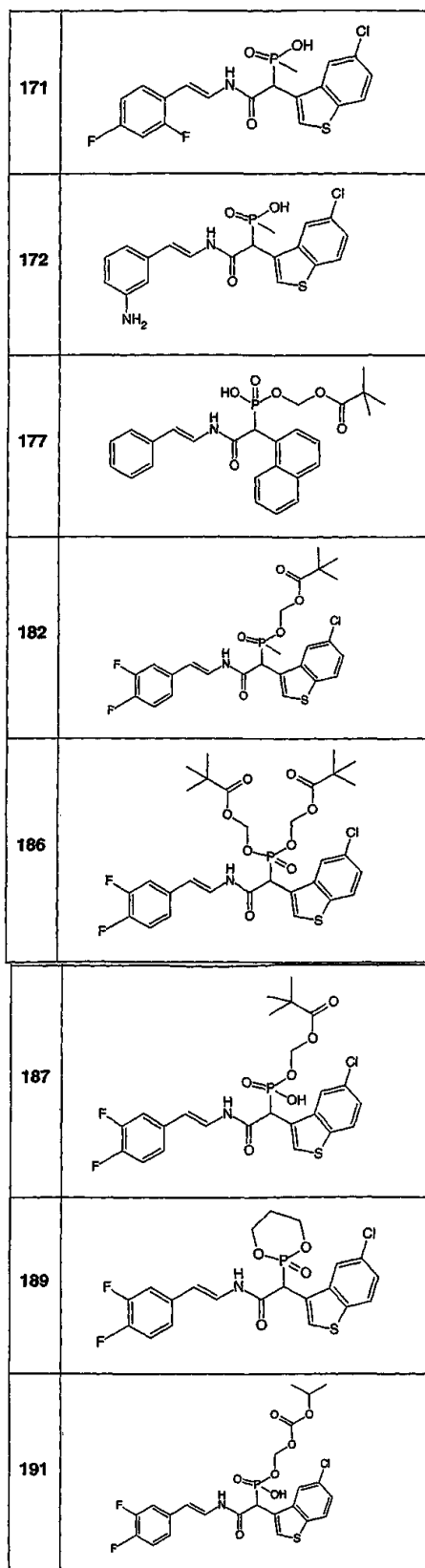
Таблица V

Соединение	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	





156	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	



Соединения по настоящему изобретению могут также присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Для применения в медицине соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Формы фармацевтически приемлемых солей, утвержденные FDA (Администрацией пищевых продуктов и лекарственных средств США) (см. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1), включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли.

Фармацевтически приемлемые кислотные/анионные соли включают, но не ограничиваются, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид,

цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, гликепнат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, тосилат и триэтилоид. Органические или неорганические кислоты также включают, но не ограничиваются, йодисто-водородную, хлорную, серную, фосфорную, пропионовую, гликолевую, метансульфоновую, гидроксиэтансульфоновую, щавелевую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфамовую, сахариную и трифторуксусную кислоту.

Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают, но не ограничиваются, алюминий, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол (также известный как трис(гидроксиметил)аминометан, трис(гидроксиметил)метиламин, трометамин), аммиак, бензатин, т-бутиламин, кальций, хлорпрокаин, холин, циклогексиламин, диэтанолламин, этилендиамин, литий, L-лизин, магний, меглумин, NH₃, NH₄OH, N-метил-D-глюкамин, пиперидин, калий, прокаин, хинин, SEH, натрий, триэтанолламин (TEA), имидазол и цинк.

Соединения по настоящему изобретения могут взаимодействовать с фармацевтически приемлемым катионом, выбранным из группы, состоящей из алюминия, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диола (также известного как трис(гидроксиметил)аминометан, трис(гидроксиметил)метиламин, трометамин), аммиака, бензатина, т-бутиламина, кальция, хлорпрокаина, холина, циклогексиламина, диэтанолламина, этилендиамина, лития, L-лизина, магния, меглумамина, NH₃, NH₄OH, N-метил-D-глюкамина, пиперидина, калия, прокаина, хинина, SEH, натрия, триэтанолламина (TEA), имидазола и цинка для образования соли.

Предпочтительные катионы для использования с настоящими соединениями выбраны из группы, состоящей из бензатина, т-бутиламина, кальция, холина, циклогексиламина, диэтанолламина, этилендиамина, L-лизина, NH₃, NH₄OH, N-метил-D-глюкамина, пиперидина, калия, прокаина, хинина, натрия, триэтанолламина, имидазола и трис(гидроксиметил)метиламина (трометамин).

Предпочтительнее, катионы для использования с настоящими соединениями выбраны из группы, состоящей из т-бутиламина, NH₄OH, имидазола, натрия и трис(гидроксиметил)метиламина (трометамин).

Наиболее предпочтительно, катионы для использования с настоящими соединениями представляют собой трометамин и натрий.

Настоящее изобретение включает в объем пролекарства соединения по данному изобретению. В целом, такие пролекарства являются функциональными производными соединений, которые легко превращаются *in vivo* в активное соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин «введение» должен охватывать лечение различных описанных расстройств конкретно раскрытыми соединениями или пролекарственным соединением, которое, хотя и конкретно не раскрыто, должно быть с очевидностью включено в объем изобретения. Обычные процедуры для отбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в публикации "Design of Prodrugs, ed. H.Bundgaard, Elsevier, 1985. Предполагается, что пролекарства фосфоновой кислоты (как описано в публикациях De Lombaert S., et al., Non-Peptidic Inhibitors of Neutral Endopeptidase 24.11; Design и Pharmacology of Orally Active Phosphonate Prodrugs, Bioorganic и Medicinal Chemistry Letters, 1995, 5(2), 151-154; и De Lombaert S., et al., V-Phosphonomethyl Dipeptides and Their Phosphonate Prodrugs, a New Generation Neutral Endopeptidase (NEP, EC 3.424.11) Inhibitors, J. Med. Chem., 1994, 37, 498-511) и пролекарства фосфиновой кислоты должны быть включены в объем настоящего изобретения.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут иметь по меньшей мере один хиральный центр и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут также иметь 2 или более хиральных центра и, таким образом, могут существовать в виде диастереомеров. Когда способы получения настоящих соединений дают смесь стереоизомеров, эти изомеры можно разделить такими обычными методиками, как препаративная хроматография.

Соответственно, соединения можно получить в виде рацемической смеси или энантиоспецифическим синтезом, или разделением в виде отдельных энантиомеров. Соединения можно, например, выделить из рацемической смеси в их компонентные рацематы такими стандартными методиками, как образование диастереомерных пар образованием соли с оптически активным основанием с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией соединений по настоящему изобретению. Рацемическую смесь можно также разделить образованием сложных диастереомерных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хиральной добавки. Альтернативно, соединения можно разделить, используя хиральную колонку ВЭЖХ. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси охватываются объемом настоящего изобретения.

Во время любого из способов получения соединений по настоящему изобретению может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реактивные группы на любой из рассматриваемых молекул. Это можно достичь посредством обычных защитных групп, таких как группы, описанные в публикациях Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W.

Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Защитные группы можно удалить на удобной последующей стадии, используя способы, известные в данной области.

Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов, и, как таковые, они предназначены для включения в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые соединения могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и такие сольваты также предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

При отсутствии других, указанный термин «алкил», используемый здесь отдельно или в виде части заместительной группы, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим 1-8 атомов углерода или любое их количество в пределах этого диапазона. Термин «алкокси» относится к -Оалкильной заместительной группе, где алкил представляет собой как определено выше. Аналогичным образом, термины «алкенил» и «алкинил» относятся к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим 2-8 атомов углерода или любое их количество в пределах этого диапазона, где алкенильная цепь имеет по меньшей мере одну двойную связь в цепи и алкинильная цепь имеет по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Алкильная и алкокси цепь может быть замещена на концевом атоме углерода или, при действии в качестве соединяющей группы, в пределах углеродной цепи.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенным или частично ненасыщенным, моноциклическим или полициклическим углеводородным кольцам из 3-20 членов-атомов углерода (предпочтительно, из 3-14 членов-атомов углерода). Кроме того, циклоалкильное кольцо может необязательно быть конденсировано в одно или более циклоалкильных колец. Примеры таких колец включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и адамантил.

Термин «гетероциклил» относится к неароматическому циклическому кольцу из 5-10 членов, в котором 1-4 члена представляют собой азот или неароматическое циклическое кольцо из 5-10 членов, в котором 0, 1 или 2 члена представляют собой азот и до двух членов представляют собой кислород или серу; где, необязательно, кольцо содержит 0, 1 или 2 ненасыщенные связи. Альтернативно, гетероциклическое кольцо может быть конденсировано в бензольное кольцо (бензоконденсированный гетероциклил), 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (содержащее один из O, S или N, необязательно, один дополнительный азот), 5-7-членное циклоалкильное или циклоалкенильное кольцо, 5-7-членное гетероциклическое кольцо (того же определения, что указано выше, но с отсутствующим вариантом дополнительно конденсированного кольца), или конденсированное с углеродом присоединения циклоалкильного, циклоалкенильного или гетероциклического кольца для образования спиро части. Для настоящих соединений по изобретению, члены в виде кольцевых атомов углерода, которые образуют гетероциклическое кольцо, являются полностью насыщенными. Другие соединения по изобретению могут иметь частично насыщенное гетероциклическое кольцо. Кроме того, гетероциклил может иметь мостиковую связь для образования бициклических колец. Предпочтительные частично насыщенные гетероциклические кольца могут иметь от одной до двух двойных связей. Такие соединения не считаются полностью ароматическими и не именуется гетероарильными соединениями. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются, пирролинил (включая 2Н-пиррол, 2-пирролинил или 3-пирролинил), пирролидинил, 2-имидазолинил, имидазолинил, 2-пиразолинил, пиразолинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил и пиперазинил.

Термин «арил» относится к ненасыщенному, ароматическому моноциклическому кольцу из 6 углеродных членов или к ненасыщенному, ароматическому полициклическому кольцу из 10-20 углеродных членов. Примеры таких арильных колец включают, но не ограничиваются, фенил, нафталинил и антраценил. Предпочтительными арильными группами для осуществления настоящего изобретения являются фенил и нафталинил.

Термин «бензоконденсированный циклоалкил» относится к бициклической или трициклической кольцевым структурам, где по меньшей мере один из кольцевых заместителей представляет собой фенил или нафталинил и по меньшей мере один из других заместителей представляет собой циклоалкильное кольцо (как циклоалкил был ранее определен). С целью этих определений циклоалкильное кольцо может быть конденсировано в дополнительное бензольное кольцо (для предоставления конденсированных множественных кольцевых систем, таких как фторен). Примеры таких бензоконденсированных циклоалкилов включают, но не ограничиваются, инданил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и фторенил.

Термин «гетероарил» относится к ароматическому кольцу из 5-6 членов, где кольцо состоит из атомов углерода и имеет по меньшей мере один гетероатомный член. Подходящие гетероатомы включают азот, кислород или серу. В случае 5-членных колец, гетероарильное кольцо содержит один член из азота, кислорода или серы и, кроме того, может содержать до трех дополнительных атомов азота. В случае 6-членных колец, гетероарильное кольцо может содержать от 1 до 3 атомов азота. Для случая, где 6-членное кольцо имеет 3 атома азота, максимум 2 атома азота являются соседними. Необязательно, гетероарильное кольцо конденсировано в бензольное кольцо (бензоконденсированный гетероарил), 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (содержащее один из O, S или N и, необязательно, 1 дополнительный атом азота), 5-7-членное циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероцикло кольцо (как определено выше, но при отсутствии варианта еще одного конденсированного кольца). Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пи-

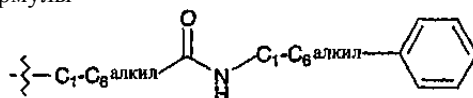
разолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил; конденсированные гетероарильные группы включают индолил, изоиндолил, индолинил, бензофурил, бензотиенил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, хинолизинил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил.

Термин «арилалкил» означает алкильную группу, замещенную арильной группой (например, бензил и фенетил). Аналогичным образом, термин «арилалкокси» указывает на алкокси группу, замещенную арильной группой (например, бензилокси).

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду. Заместители, которые замещены множественными галогенами, замещены так, что предоставляют соединения, являющиеся устойчивыми.

Когда термин «алкил» или «арил» или любой из их предпосылающих корней появляются в названии заместителя (например, арилалкил и алкиламино), его следует интерпретировать как включающий эти представленные выше ограничения для «алкила» и «арила». Обозначенные номера атомов углерода (например, C₁-C₆) относятся независимо к количеству атомов углерода в алкильной части или к алкильной части более крупного заместителя, в котором алкил появляется как предпосылающий корень. Для алкила и алкокси заместителей обозначенный номер атома углерода включает все независимые члены, включенные в индивидуально определенный диапазон, и всю комбинацию диапазонов в пределах определенного диапазона. Например, C₁-C₆алкил включает отдельно метил, этил, пропил, бутил, пентил и гексил, а также их субкомбинации (например, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂-C₆ и т.д.). Однако для ясности, в терминах «C₉-C₁₄бензоконденсированный циклоалкил», «C₉-C₁₄бензоконденсированный циклоалкенил», «C₉-C₁₄бензоконденсированный арил» C₉-C₁₄ относится и к количеству атомов углерода в бензольном кольце (6), и к количеству атомов в кольце, конденсированном в бензольное кольцо, но не включает атомы углерода, которые могут быть свисать с этих множественных кольцевых систем. Количество заместителей, присоединенных к части, «необязательно замещенной 1-5 заместителями», ограничено тем количеством открытых валентностей на части, которые доступны для замещения.

В целом, по стандартным правилам номенклатуры, используемым во всем настоящем описании, сначала описывается конечная часть обозначенной боковой цепи, за которой следует примыкающая функциональность по направлению к точке присоединения. Так, например, «фенилC₁-C₆алкиламидоC₁-C₆алкил» относится к группе формулы



Предполагается, что определение любого заместителя или переменной величины в определенном положении в молекуле независимо от определений в других положениях в этой молекуле. Понятно, что средний специалист в данной области может выбрать заместители и типы замещений для предоставления соединений, которые являются химически устойчивыми и которые можно легко синтезировать с использованием методик, известных в данной области, а также тех способов, которые изложены в настоящем описании.

Иллюстрирующей изобретение является композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и любое из описанных выше соединений. Также иллюстрирующей изобретение является композиция, изготовленная смешиванием любого из описанных выше соединений и фармацевтически приемлемого носителя. Дальнейшей иллюстрацией изобретения является способ изготовления композиции, включающий смешивание любого из описанных выше соединений и фармацевтически приемлемого носителя. Настоящее изобретение также предоставляет композиции, включающие одно или более соединений по настоящему изобретению в ассоциации с любыми из описанных выше соединений и фармацевтически приемлемым носителем.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой полезные ингибиторы серин-протеазы (в частности, ингибиторы химазы), которые можно применять для лечения воспалительных и опосредованных серин-протеазой расстройств. Было установлено, что серин-протеазы, такие как химаза, продуцируемые тучными клетками, участвуют в разнообразных процессах, связанных с воспалением и заживлением ран (например, в ангиогенезе, отложении коллагена и клеточной пролиферации). Химаза выполняет эти функции активацией разнообразных предварительно существующих факторов, присутствующих в микросреде, окружающей тучные клетки. Например, для того, чтобы назвать лишь некоторые из этих взаимодействий, химаза активирует SCF, ангиотензин I в ангиотензин II, эндотелин I, проколлаген типа I, металлопротеиназы, IL-1B, TGF-β, а также разрушает внеклеточную матрицу (de Paulis et al. Int Arch Allerg Immunol 118 (1999) 422-425; Longley et al. Proc Natl Acad Sci USA 94 (1997) 9017-9021). Следовательно, высвобождение химазы играет значительную роль при разнообразных патологических состояниях, связанных с сосудистой пролиферацией, фиброзом, тканевой перестройкой, воспалением и им подобных.

Некоторые из этих воспалительных и опосредованных серин-протеазой расстройств включают, но не ограничиваются, аллергический ринит, вирусный ринит, астму, хронические обструктивные легочные

заболевания, бронхит, эмфизему легких, острое повреждение легких (например, (острый) респираторный дистресс-синдром взрослых), псориаз, артрит, реперфузионное повреждение, ишемию, гипертонию, гиперкардию, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, связанную с инфарктом миокарда, гипертрофию миокарда, атеросклероз, саркоидоз, стеноз сосудов или рестеноз (например, связанный с повреждением сосуда, ангиопластикой, сосудистыми стентами или сосудистыми трансплантатами), пневмосклероз, почечный фиброз (например, связанный с гломерулонефритом), печеночный фиброз, образование послеоперационных спаек, склеродермию, келоидные рубцы, ревматоидный артрит, буллезную псевдопузырчатку и атеросклероз. Кроме того, эти соединения можно применять для модуляции заживления ран и перестройки ткани (например, при гипертрофии миокарда), а также для иммунной модуляции. Возможность применения соединений для лечения воспалительных и опосредованных серин-протеазой расстройств иллюстрируется следующими не ограничивающими обсуждениями предлагаемых механизмов действия химазы. Другие расстройства, которые можно лечить ингибиторами химазы, можно определить в соответствии с описанными здесь процедурами и с использованием экспериментальных моделей «нокаута» и им подобных.

Как указано выше, химаза превращает ангиотензин I в ангиотензин II, и эта активность была связана с сосудистой пролиферацией. В исеченных сосудах человека лишь примерно 8% активности ангиотензина II ингибируется ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприлом), тогда как ингибитором химазы ингибируется 95% его активности. В венозных трансплантатах при сосудистом повреждении, связанном с травмой катетером или баллоном, химаза вызывает сосудистую гиперплазию и рестеноз у собак (Takai and Miyazaki, 21 (2003) 185-189). Следовало бы ожидать, что такой же механизм действия применим к рестенозу, связанному с использованием сосудистых стентов. Патологические, опосредованные серин-протеазой расстройства, связанные с ангиотензином II, включают, но не ограничиваясь, гипертонию, гиперкардию, инфаркт миокарда, атеросклероз, саркоидоз, сосудистый стеноз и рестеноз (например, связанный с сосудистым повреждением, ангиопластикой, сосудистыми стентами или сосудистыми трансплантатами) и им подобные.

Патологический фиброз может быть связан с дегенерацией органов (например, кожи, сердца, почек или печени) или представлять собой нежелательный исход операции. Предотвращение формирования патологического фиброза было бы благоприятным при разнообразных заболеваниях. Например, с воздействием химазы тучных клеток связывали развитие пневмосклероза, почечного фиброза, печеночного фиброза, образование послеоперационных спаек, развитие склеродермии, келоидных рубцов и им подобных патологических состояний.

В сердце с воздействием тучных клеток связывали развитие гипертрофии сердца, которая включает и фиброз, и перестройку ткани. Гипертрофия сердца развивается для сохранения его функции нормализацией напряжения стенок камер. Воздействием тучных клеток объясняли развитие фиброза и гипертрофии миокарда, которая вызвана перегрузкой, связанной с повышенным систолическим давлением, (Hara et al., J. Exp. Med. 195(2002) 375-381). Считают, что перестройка ткани сердца, связанная с этими условиями, вызвана участием химазы тучных клеток, которая активирует эндотелин I, металлопротеиназы матрицы и TGF- β . Было показано, что ингибиторы химазы оказывают благоприятное кардиопротективное действие на модели гипертрофии миокарда у собак (Matsumoto et al., Circulation 107 (2003) 2555-2558).

В почках также с воздействием тучных клеток связывали развитие патологического фиброза. Например, сообщалось также, что тучные клетки участвуют в развитии гломерулонефрита (Ehara and Shigematsu, Kidney Inter. 54 (1998) 1675-1683). В результате этих исследований было обнаружено, что тучные клетки представляли собой один из конститутивных типов клеток в интерстиции пациентов с нефритом, вызванным IgA, и они вносят вклад в интерстициальный фиброз, приводящий к нарушению почечной функции. Аналогичным образом, печеночный фиброз был связан с тучными клетками (Yamashiro et al., Virchows Arch. 433 (1998) 471-479). Хотя механизмы фиброза в почках и печени не были также хорошо определены как для коронарного фиброза, очень вероятно, что химаза функционирует по аналогичным путям передачи сигналов, вызывая фиброз (особенно, при печеночном фиброзе, где, как представляется, фиброз возникает чаще, где наблюдались положительные результаты при окрашивании тучных клеток для выявления химазы).

Химаза также участвует в образовании фиброзных спаек, связанных с хирургическими операциями. Ингибиторы химазы испытывали на двух различных экспериментальных моделях, и было обнаружено, что они уменьшают количество спаек (Okamoto et al., J. Surg. Res. 107 (2002) 219-222 и Lucas et al., J. Surg. Res. 65 (1999) 135). Предполагалось, что предотвращение спаек связано с блокированием активации латентного TGF- β (Yoa et al., J. Surg. Res. 92 (2000) 40-44).

У мышей с артритом, вызванным коллагеном, выявляются увеличенные количества тучных клеток и повышенная экспрессия химазы при фибропролиферативном воспалении (Kakizoe et al., Inflamm. Res. 48 (1999) 318-324). При ревматоидном артрите у людей увеличенная плотность тучных клеток в поверхностной синовиальной оболочке связана с тяжестью заболевания (Grotis-Graham and McNeil, Arthritis & Rheumatism 40 (1997) 479-489). Эти авторы предположили, что химаза и ее способность активировать

металлопротеиназы играет существенную роль в быстром нарушении функции, наблюдаемому при ревматоидном артрите.

С воздействием химазы тучных клеток связывали развитие атеросклероза, которое опосредовано ее способностью расщеплять аполипопротеид В-100 LDL (липопротеида низкой плотности), который облегчает агрегацию и захват липопротеида макрофагами (Paananen et al., J. Biol. Chem. 269 (1994) 2023-2031). Химаза также разрушает аполипопротеид А HDL, который снизил бы выходящий ток холестерина и увеличил отложение липидов (Lindstedt et al., J. Clin. Invest. 97 (1996) 2174-2182). Таким образом, химаза участвует в двух различных путях развития атеросклероза.

Вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения воспалительных и опосредованных серин-протеазой расстройств у нуждающегося в нем субъекта, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из описанных выше соединений или композиций. Также включено в изобретение применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения воспалительных и опосредованных серин-протеазой расстройств у нуждающегося в нем субъекта. Используемый здесь термин «лечение» относится к способу уменьшения тяжести, прекращения, задержки или облегчения воспалительного и опосредованного серин-протеазой расстройства у нуждающегося в нем субъекта. Предполагается, что все такие способы лечения находятся в пределах объема настоящего изобретения.

В соответствии со способами по настоящему изобретению отдельные компоненты описанных здесь композиций можно также вводить отдельно в различное время в течение курса лечения или одновременно в раздельных или единых комбинированных формах. Поэтому настоящее изобретение следует понимать как охватывающее все такие схемы одновременного или чередующегося лечения, и термин «введение» следует интерпретировать соответствующим образом.

Используемый здесь термин «субъект» относится к животному (предпочтительно млекопитающему; наиболее предпочтительно к человеку), которое было объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Используемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» означает количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в тканевой системе у животного или человека, которую хочет получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист и которая включает облегчение симптомов подвергаемого лечению заболевания или расстройства.

Используемый здесь термин «композиция» предназначен для охвата продукта, включающего определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получен прямо или косвенно из комбинации определенных ингредиентов в определенных количествах.

Для получения композиций по настоящему изобретению одно или более соединений формулы (I) или их соль в качестве активного ингредиента тщательно смешивается с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методиками фармацевтического смешения, причем носитель может принимать широкое разнообразие форм, в зависимости от желаемой формы для введения (например, пероральную или парентеральную). Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в руководстве *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованном Американской Фармацевтической Ассоциацией и Фармацевтическим Обществом Великобритании.

Способы составления композиций были описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3*, издано Lieberman et al.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*, издано Avis et al.; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*, издано Lieberman et al.; опубликовано Marcel Dekker, Inc.

При получении композиции по настоящему изобретению в жидкой лекарственной форме для перорального, местного, ингаляционного/инсуффляционного и парентерального введения можно использовать любую из обычных фармацевтических сред или эксципиентов. Так, для жидких лекарственных форм, таких как суспензии (т.е. коллоиды, эмульсии и дисперсии) и растворы, подходящие носители и добавки включают, но не ограничиваются, фармацевтически приемлемые смачивающие агенты, диспергирующие агенты, флокуляционные агенты, загустители, агенты регуляции pH (т.е. буферы), осмотические агенты, красящие агенты, ароматизаторы, отдушки, консерванты (т.е. средства для борьбы с микробным ростом и т.д.) и можно использовать жидкий носитель. Не все перечисленные выше компоненты потребуются для каждой жидкой лекарственной формы.

В твердых пероральных препаратах, таких как, например, порошки, гранулы, капсулы, пастилки, гелевые пастилки, пилюли и таблетки (каждый включающий препаративные формы немедленного высвобождения, высвобождения в течение определенного периода времени или длительного высвобождения), подходящие носители и добавки включают, но не ограничиваются, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связывающие агенты, глянецватели, разрыхляющие агенты и им подобные. Ввиду легкости их введения таблетки и капсулы представляют наиболее предпочтительную пероральную лекарственную стандартную форму, в которой очевидно используются твердые фармацевтические носители. При желании, таблетки могут быть стандартными методиками покрыты сахаром, желати-

ном, пленкой или энтеросолюбильным покрытием.

Предпочтительно, эти композиции представлены в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, лепешки, стерильные парентеральные растворы или суспензии, аэрозольные или жидкие распыляемые препараты с отмеренной дозой, капли, ампулы, устройства для самостоятельных инъекций или суппозитории, для введения пероральными, интраназальными, сублингвальными, внутриглазными, трансдермальными, парентеральными, ректальными, вагинальными, ингаляционными или инсуффляционными средствами. Альтернативно, композиция может быть представлена в форме, подходящей для введения 1 раз/неделю или 1 раз/месяц, например, такую нерастворимую соль активного соединения, как деканоат, можно адаптировать для предоставления депо препарата для внутримышечной инъекции.

Для получения таких твердых композиций, как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, такими обычными ингредиентами таблетирования, как разбавители, связывающие вещества, адгезионные вещества, разрыхлители, смазывающие агенты, антиадгезивные агенты и глянцеватели. Подходящие разбавители включают, но не ограничиваются, крахмал (т.е. кукурузный, пшеничный или картофельный крахмал, который может быть гидролизован), лактозу (гранулированную, высушенную распылением или безводную), сахарозу, разбавители на основе сахарозы (кондитерский сахар; сахароза плюс примерно 7-10 мас.% инвертированного сахара; сахароза плюс примерно 3 мас.% модифицированных декстринов; сахароза плюс инвертированный сахар, примерно 4 мас.% инвертированного сахара, примерно от 0,1 до 0,2 мас.% кукурузного крахмала и стеарата магния), декстрозу, инозит, маннит, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу (т.е. микрокристаллическую целлюлозу AVICEL™, поставляемую FMC Corp.), дикальцийфосфат, сульфатдигидрат кальция, тригидрат-лактат кальция и им подобные. Подходящие связывающие агенты и адгезивные агенты включают, но не ограничиваются, смолу акации, кизельгур, смолу трагаканта, сахарозу, желатин, глюкозу, крахмал и целлюлозные материал (т.е. метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и им подобные), растворимые или диспергируемые в воде связывающие агенты (т.е. альгиновая кислота и ее соли, магнийалюминийсиликат, гидроксизтилцеллюлоза (т.е., TYLOSE™, поставляемая Hoechst Celanese), полиэтиленгликоль, полисахаридные кислоты, бентониты, поливинилпирролидон, полиметакрилаты и предварительно желатинизированный крахмал) и им подобные. Подходящие разрыхлители включают, но не ограничиваются, крахмалы (кукурузный, картофельный и т.д.), гликоляткрахмалы натрия, предварительно желатинизированные крахмалы, глины (магнийалюминийсиликат), целлюлозы (такие как поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия и микрокристаллическая целлюлоза), альгинаты, предварительно желатинизированные крахмалы (т.е. кукурузный крахмал и т.д.), смолы (т.е. агар, кизельгур, боб робинии, карайя, пектин и смола трагаканта), поперечно-сшитый поливинилпирролидон и им подобные. Подходящие смазывающие агенты и антиадгезивные агенты включают, но не ограничиваются, стеараты (магния, кальция и натрия), стеариновую кислоту, тальк, воски, стеаровет, борную кислоту, хлорид натрия, DL-лейцин, карбовоск 4000, карбовоск 6000, олеат натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния и им подобные. Подходящие глянцеватели включают, но не ограничиваются, тальк, кукурузный крахмал, диоксид кремния (т.е. диоксид кремния CAB-O-SIL™, поставляемый Cabot, диоксид кремния SILOID™, поставляемый W.R. Grace/Davison, и диоксид кремния AEROSIL™, поставляемый Degussa) и им подобные. Подслащивающие агенты и ароматизаторы можно добавить к жевательным твердым лекарственным формам для улучшения вкусовых свойств пероральной лекарственной формы. Кроме того, красители и покрытия можно добавить или нанести на твердую лекарственную форму для легкости идентификации препарата или в эстетических целях. Эти носители составляют в препаративных формах с фармацевтическим активным агентом для обеспечения точной, соответствующей дозы фармацевтического активного агента с терапевтическим профилем высвобождения.

В целом, эти носители смешиваются с фармацевтическим, активным агентом для формирования твердой предварительной препаративной формы в виде композиции, содержащей однородную смесь фармацевтического активного агента по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. В целом, предварительная препаративная форма образуется одним из трех обычных способов: (а) влажное гранулирование, (б) сухое гранулирование и (с) сухое смешивание. В предварительных препаративных формах, представленных в виде композиций, активный ингредиент равномерно диспергирован по композиции, так что композицию можно легко подразделить на одинаково эффективные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Эту предварительную препаративную форму в виде композиций затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от примерно 0,01 до примерно 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению. Таблетки или пилюли, содержащие новые композиции, можно также составить в многослойные таблетки или пилюли для обеспечения продуктов длительного высвобождения или двойного высвобождения. Например, таблетка или пилюля двойного высвобождения могут включать компонент внутренней дозировки и внутренней дозировки, причем последний представлен в виде оболочки вокруг первого. Эти 2 компонента могут быть разделены слоем энтеросолюбильного покрытия, который служит для противодейст-

вия разрушению в желудке и обеспечивает возможность прохождения внутреннего компонента не подвергшимся воздействиям в 12-перстную кишку или задержки его высвобождения. Для таких слоев или покрытий можно использовать разнообразные материалы, причем такие материалы включают ряд полимерных материалов, таких как шеллак, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетатфталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимеры метакрилата и этилакрилата и им подобные. Таблетки пролонгированного высвобождения можно также изготовить пленочным покрытием или влажным гранулированием, используя слегка растворимые или нерастворимые вещества в растворе (который для влажного гранулирования действует в качестве связывающего агента) или твердые вещества с низкой температурой плавления в расплавленной форме (которые при влажном гранулировании могут включать активный ингредиент). Эти материалы включают натуральные и синтетические полимеры, воски, гидрированные масла, жирные кислоты и спирты (т.е. пчелиный воск, воск карнаубы, цетиловый спирт, цетилстеариловый спирт и им подобные), сложные эфиры жирных кислот, мыла металлов и другие приемлемые материалы, которые можно использовать для гранулирования, покрытия, захвата или другого ограничения растворимости активного ингредиента для достижения продукта пролонгированного или длительного высвобождения.

Жидкие формы, в которые могут быть включены новые композиции по настоящему изобретению, для перорального или инъекционного введения, включают, но не ограничиваются, водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, масло семян хлопка, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические носители. Подходящие суспендирующие агенты для водных суспензий включают синтетические и натуральные смолы, такие как акация, агар, альгинат (т.е. пропиленальгинат, альгинат натрия и им подобные), кизельгур, карайя, боб робинии, пектин, трагакант и ксантановая смола, целлюлозные материалы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза и их комбинации, синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, карбомер (т.е., карбоксипропилметилен), и полиэтиленгликоль; глины, такие как бентонит, гекторит, аттапульгит или сепиолит; и другие фармацевтически приемлемые суспендирующие агенты, такие как лецитин, желатин или им подобные. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются, докисат натрия, лаурилсульфат натрия, полисорбат, октоксинол-9, ноноксинол-10, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80, полиоксамер 188, полиоксамер 235 и их комбинации. Подходящие дефлокулирующие или диспергирующие агенты включают лецитины фармацевтического сорта. Подходящие флокулирующие агенты включают, но не ограничиваются, простыми нейтральными электролитами (т.е. хлорид натрия, хлорид калия и им подобные), высоко заряженные нерастворимые полимеры и полиэлектролитные виды, растворимые в воде двухвалентные или трехвалентные ионы (т.е. соли кальция, квасцы или сульфаты, цитраты и фосфаты, которые можно использовать совместно в препаративных формах в качестве буферов pH и флокулирующих агентов). Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются, парабены (т.е. метил, этил, n-пропил и n-бутил), сорбиновую кислоту, тимеросал, соли четвертичного аммония, бензиловый спирт, бензойную кислоту, глюконат хлоргексидина, фенилэтанол и им подобные соединения. Существует много жидких носителей, которые можно использовать в жидких фармацевтических лекарственных формах, однако жидкий носитель, который используется в конкретной лекарственной форме, должен быть совместим с суспендирующим агентом (агентами). Например, неполярные жидкие носители, такие как сложные эфиры жидких кислот, и масляные жидкие носители лучше всего используются с такими суспендирующими агентами как поверхностно-активные вещества с низким HLB (гидрофильно-липофильным балансом), гекторит стеаралактония, нерастворимые в воде смолы, не растворимые в воде образующие пленку полимеры и им подобные. Наоборот, полярные жидкости, такие как вода, спирты, полиолы и гликоли, лучше всего используются с суспендирующими агентами, такими как поверхностно-активные вещества с более высоким HLB, силикаты глины, смолы, растворимые в воде целлюлозные соединения, растворимые в воде полимеры и им подобные. Для парентерального введения желательны стерильные суспензии и растворы. Жидкие формы, которые можно применять для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии. Изотонические препараты, которые в целом содержат подходящие консерванты, используются, когда желательно внутривенное введение.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить в интраназальной лекарственной форме посредством местного применения подходящих интраназальных носителей или посредством трансдермальных кожных накладок, состав которых хорошо известен среднему специалисту в данной области. Для введения в форме трансдермальной системы доставки введение терапевтической дозы будет, конечно, непрерывным, а не прерывистым, в течение схемы введения дозировки.

Соединения по настоящему изобретению можно также вводить в форме, подходящей для интраназальной или ингаляционной терапии. Для такой терапии, соединения по настоящему изобретению удобно доставлять в форме раствора или суспензии из контейнера с насосным аэрозольным распылителем, которая выдавливается или выкачивается или распыляется в виде аэрозоля из находящегося под избыточным давлением контейнера или распылителя (такого как ингалятор отмеренной дозы, ингалятор сухо-

го порошка или другие обычные или необычные способы или устройства для ингаляционной доставки) с использованием подходящего газа-вытеснителя (такого как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид кислорода или другой подходящий газ). В случае находящегося под избыточным давлением аэрозоля стандартная лекарственная форма может быть определена предоставлением клапана для доставки отмеренного количества. Контейнер под избыточным давлением или распылитель может содержать раствор или суспензию активного соединения. Капсулы и кассеты (такие как те, которые изготовлены из желатина) для использования в ингаляторе или инсуффляторе, можно составлять с содержанием порошковой смеси соединения по изобретению и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Соединения по настоящему изобретению можно также вводить в форме липосомальных систем доставки, таких как мелкие однопластинчатые пузырьки, крупные однопластинчатые пузырьки, многопластинчатые пузырьки и им подобные. Липосомы могут быть образованы из разнообразных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин, фосфатидилхолины и им подобные.

Соединения по настоящему изобретению можно также доставлять использованием моноклональных антител в виде отдельных носителей, с которыми соединены молекулы соединений. Соединения по настоящему изобретению могут также соединяться с растворимыми полимерами в качестве нацеливаемых носителей препаратов. Такие полимеры могут включать, но не ограничиваются, поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтилспартамидфенол и полиэтиленоксидеполилизин, замещенный пальмитоильным остатком. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут соединяться с классом биологически разлагаемых полимеров, которые можно использовать при достижении регулируемого высвобождения препарата, например, с гомополимерами и сополимерами (что означает полимеры, содержащие 2 или более химически различаемых повторяющихся единиц) лактида (который включает d-, l- и мезо лактид молочной кислоты), гликолид (включая гликолевую кислоту), ϵ -капролактон, п-диаксанон, (1,4-диоксан-2-он), карбонат триметилена (1,3-диоксан-2-он), производные алкила карбоната триметилена, δ -валеролактон, β -бутиролактон, γ -бутиролактон, ϵ -декалактон, гидроксibuтират, гидроксивалерат, 1,4-диоксепан-2-он (включая его димер 1,5,8,12-тетраоксациклотетрадекан-7,14-дион), 1,5-диоксепан-2-он, 6,6-диметил-1,4-диоксан-2-он, сложные полиортоэфир, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и поперечно-сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и их смеси.

Терапевтически эффективное количество соединения или его композиции может составлять от примерно 0,001 до примерно 300 мг/кг/дозу. Предпочтительно, терапевтически эффективное количество может составлять от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг/дозу. Предпочтительнее, терапевтически эффективное количество может составлять от примерно 0,001 до примерно 50 мг/кг/дозу. Наиболее предпочтительно, терапевтически эффективное количество может составлять от примерно 0,001 до примерно 30 мг/кг/дозу. Поэтому, терапевтически эффективное количество активного ингредиента, содержащееся в стандартной дозировке (например, таблетке, капсуле, порошке, растворе для инъекции, суппозитории, чайной ложке и им подобных), как обсуждено здесь, составляет в диапазоне от примерно 1 до примерно 21000 мг/д для субъекта, например, имеющего среднюю массу тела 70 кг. Для перорального введения, композиции предпочтительно предоставляются в виде таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматического подбора дозировки для подлежащего лечению субъекта.

Специалисты в данной области могут легко определить подлежащие введению оптимальные дозировки, и они будут варьироваться с определенным используемым соединением, способом введения, активностью препарата и запущенностью патологического состояния. Кроме того, факторы, связанные с определенным подвергаемым лечению субъектом, включая возраст, массу, рацион питания и время введения субъекту, приведут к необходимости подобрать дозу для соответствующего терапевтического уровня. Преимущественно, соединения по настоящему изобретению можно вводить в однократной суточной дозе или общую суточную дозу можно вводить отдельными дозами по 2, 3 или 4 раза/д.

Репрезентативные имена IUPAC для соединений по настоящему изобретению были получены с использованием номенклатурного программного обеспечения ACD/LABS SOFTWARE™ Index Name версии 4.5, предоставляемой Advanced Chemistry Development, Inc. Toronto, Ontario, Canada или версии 2.1, предоставляемой Beilstein Informationssysteme.

Аббревиатуры, используемые в настоящем описании, в частности «Схемах и примерах», следующие:

Boc	=	трет-бутоксикарбонил
Boc-ON	=	2-(трет-бутоксикарбонилоксиимино)-2-фенилацетонитрил
BuLi	=	n-бутиллитий
t-BuOH	=	трет-бутанол
Spd	=	соединение
или		
Spd		
d	=	день/дни
DCC	=	дициклогексилкарбодимид
DIPEA	=	диизопропилэтиламин
EtOH	=	этанол
h	=	час/часы
HOBT	=	гидроксibenзотриазол
KH	=	гидрид калия
LDA	=	диизопропиламид лития
M	=	молярный
MeI	=	метилйодид
MeOH	=	метанол
min	=	минуты
NT	=	не испытано
PPA	=	полифосфорная кислота
rt/RT	=	комнатная температура
THF	=	тетрагидрофуран
TFA	=	трифторуксуная кислота
TMSBr	=	бромтриметилсилан

Общие способы синтеза

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению можно синтезировать в соответствии с общими способами синтеза, описанными ниже, и они конкретнее иллюстрируются в следующих схемах. Поскольку схемы представляют собой иллюстрацию, изобретение не следует рассматривать как ограничивающееся представленными химическими реакциями и условиями. Получение различных исходных веществ, используемых в схемах, вполне по силам специалистам в данной области.

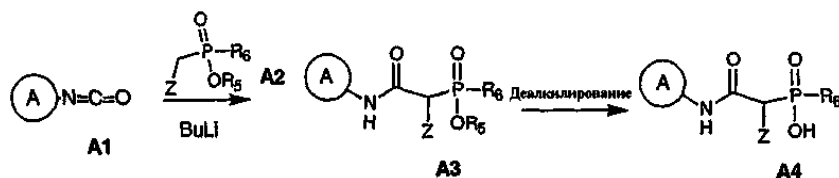
Следующие схемы описывают общие способы синтеза, посредством которых можно получить промежуточные и целевые соединения по настоящему изобретению. Дополнительные, репрезентативные соединения и их стереоизомеры, рацемические смеси, диастереомеры и энантиомеры можно синтезировать, используя промежуточные соединения, полученные в соответствии с общими схемами и другими материалами, соединениями и реагентами, известными специалистам в данной области. Предполагается, что все такие соединения и их стереоизомеры, рацемические смеси, диастереомеры и энантиомеры охватываются объемом настоящего изобретения. Поскольку схема представляет собой иллюстрацию, то изобретение не следует рассматривать как ограниченное представленными химическими реакциями и условиями. Получение различных исходных веществ, используемых в схеме, вполне в компетенции специалистов в данной области.

Схема А иллюстрирует общий способ получения соединения по настоящему изобретению взаимодействием фосфонатного или фосфинатного аниона (полученного из его соответствующего фосфонатного или фосфинатного соединения А2, и металлоорганического основания, такого как n-бутиллитий) с изоцианатом А1 в растворителе, таком как THF, для получения амидофосфонатного или амидофосфинатного соединения А3. Специалисту в данной области будет понятно, что для получения определенных заместителей R² и R³ по настоящему изобретению можно использовать обычные химические преобразования. Например, для получения соединения, где R³ представляет собой амино, нитрогруппу можно восстановить гидразингидратом в присутствии палладиевого катализатора; или для получения соединения, где R³ представляет собой уреидо, соединения, где R³ представляет собой аминогруппу, может взаимодействовать с цианатом или им подобным соединением.

Соединение А2, где R⁵ и R⁶ представляют собой, как определено ранее, можно получить в соответствии с известными способами (Katrisky et al. Org. Prep. Proced. Int., 1990, 22(2), 209-213; J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 9386-9387; и Chem. Ber., 1963, 96, 3184-3194). Соединения фторированного R⁶ можно получить в соответствии со способами, известными в данной области, такими как способы, аналогичные

способам, изложенным в публикации Garabadzha et al., Journal General Chemistry USSR, English translation, 1981, pages 1905-1910. Соединение A3 может быть деалкилировано бромтриметилсианом в таком растворителе, как пиридин, с последующей обработкой разведенной HCl для получения соединения A4.

Схема А



Соединение A2, где Z представляет собой гетероарильное или арильное кольцо, можно получить из имеющегося в продаже или известного гетероарильного кольца, замещенного галоалкилом. В другом способе получения соединения A2 используется соль четвертичного аммония, а не алкилгалид.

Схема В

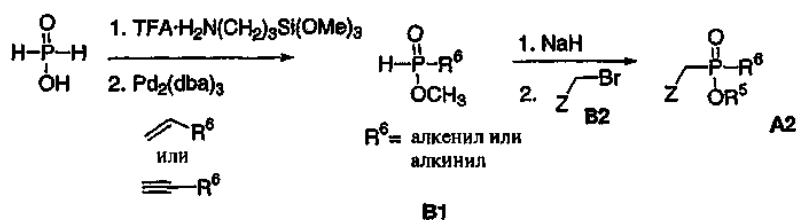


Схема В показывает способ получения соединения A2, где R⁶ представляют собой алкильный или алкенильный заместитель, используя способы, описанные в литературе (J. Organomet. Chem. 2002, 643-644, 154-163; J. Amer. Chem. Soc. 2002, 124, 9386-9387). Альтернативный способ для получения таких соединений описан в литературе (Med. Chem. 1995, 38(17), 3297-3312; Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2697-2704).

Схема С

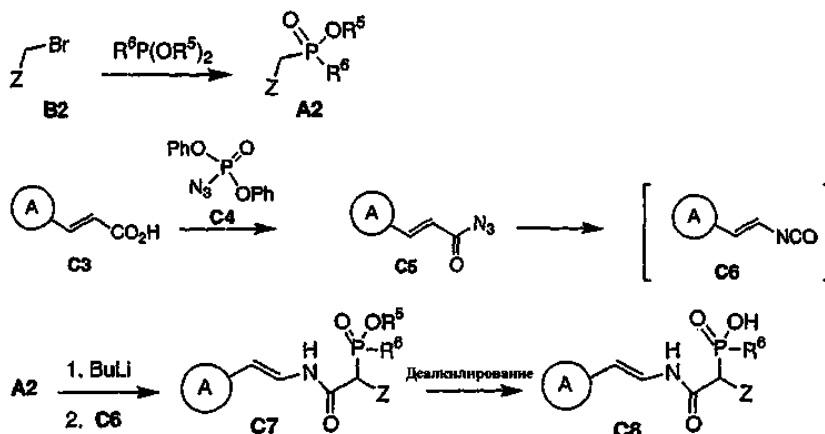


Схема С иллюстрирует общий способ получения соединений по настоящему изобретению, где кольцевая система А формулы (I) представляет собой арильный заместитель, а n формулы (I) равно 1. Взаимодействие α/β-ненасыщенной карбоновой кислоты, соединения C3, со сложным диалкиловым эфиром фосфоразидовой кислоты, соединением C4, дает соединение C5. Соединение C5 может в последующем подвергаться перегруппировке Curtius для получения изоцианатного промежуточного соединения, соединения C6. Соединение C6 можно обработать фосфонатным или фосфинатным анионом (как ранее описано в схема А) в апротонном растворителе, таком как THF, для выхода амидофосфонатного или амидофосфинатного соединения C7. Соединение C7 может быть деалкилировано бромтриметилсианом с последующей обработкой разведенной HCl для получения соединения C8.

Схема D

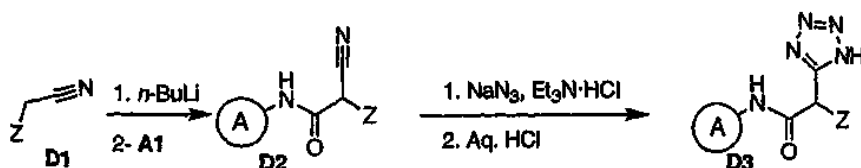


Схема D дополнительно иллюстрирует получение соединений по настоящему изобретению, где Y формулы (I) представляет собой гетероарильный заместитель. Соединение D1 можно растворить в апротонном растворителе, обработать таким металлоорганическим основанием, как n-BuLi, и в последующем подвергнуть взаимодействию с изоцианатом, соединением A1, для получения соединения D2. Соедине-

ние D2 можно подвергнуть реакции циклоприсоединения с азидом натрия для получения соединения D3. Схема E

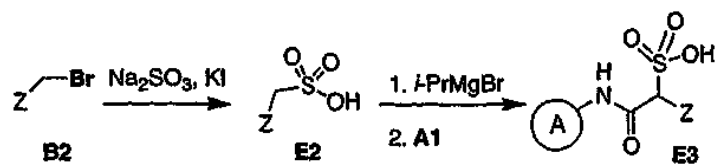


Схема E показывает получение соединений по настоящему изобретению, где Y формулы (I) представляет собой сульфоновую кислоту. Соединение B2 можно обработать сульфитом натрия для получения соединения E2. Соединение E2 можно затем обработать сульфитом натрия для получения соединения E2. Соединение E2 можно затем обработать таким металлоорганическим основанием, как бромид изопропилмагния, и подвергнуть взаимодействию с изоцианатом, соединением A1, для выхода соединения E3.

Схема F

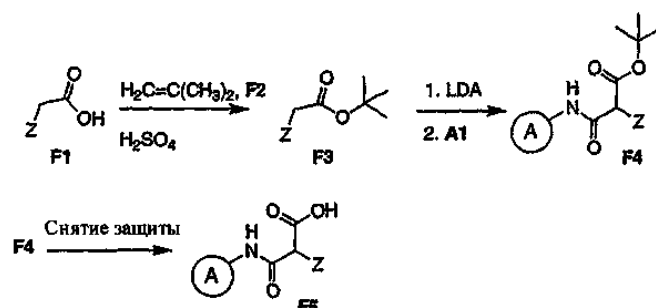


Схема F иллюстрирует получение соединений по настоящему изобретению, где Y формулы (I) представляет собой карбоновую кислоту. Соединение F1 может взаимодействовать с изобутиленом в кислотных условиях для получения сложного эфира, соединения F3. Затем соединение F3 можно обработать таким сильным основанием, как диэтиламин лития, и далее подвергнуть взаимодействию с изоцианатом соединения A1 с получением соединения F4. Соединение F4 превращается в его соответствующую карбоновую кислоту, соединение F5, обработкой TFA.

Схема G

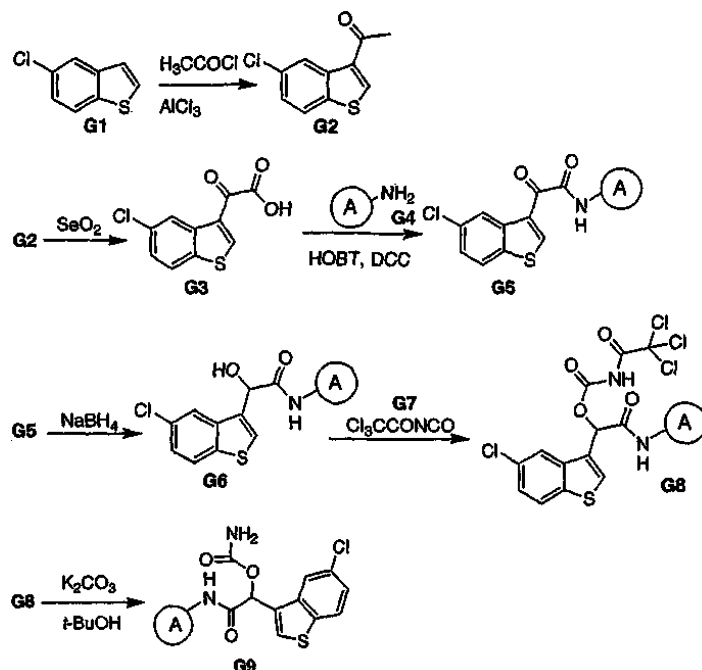


Схема G иллюстрирует получение соединений по настоящему изобретению, где Y формулы (I) представляет собой карбамат. Соединение G1 можно получить способами, описанными в литературе (J. Med. Chem. 1989, 32(12), 2548-2554, J. Het. Chem. 1998, 25, 1271). Соединение G1 может быть превращено в соединение G2 способом, описанным в литературе (Eur. J. Med. Chem. 2001, 36(1), 55-62). Соединение G2 можно окислить, используя диоксид селена, для выхода получаемой карбоновой кислоты, соединения G3. Соединение G3 может соединяться с амином, соединением G4, в присутствии соответствующего связывающего агента, основания, активирующего агента и растворителя для получения амида, соединения G5. В настоящем изобретении соединение G3 соединяется с соединением G4 в присутствии DCC и

НОВт для образования соединения G5. Соединение G5 можно восстановить в присутствии такого источника гидрогена, как боргидрид натрия, для получения спирта, соединения G6, которое можно обработать изоцианатом, соединением G7, для образования соединения G8. Защиту соединения G8 можно снять в присутствии *t*-бутилового спирта и карбоната калия для выхода карбамата, соединения G9.

Схема Н

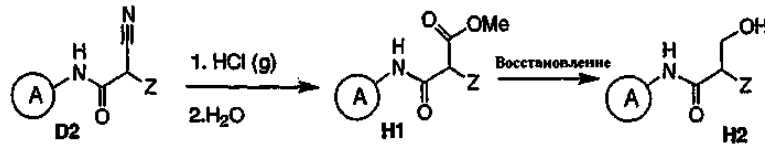


Схема Н иллюстрирует получение соединений по настоящему изобретению, где Y формулы (I) представляет собой гидроксиметил. Нитрил, соединение D2, может быть превращено в имидат в присутствии газообразной HCl, с последующим гидролизом для выхода соединения H1. Соединение H1 можно восстановить в первичный спирт в присутствии такого источника гидрогена, как боргидрид натрия, для получения метилового спирта, соединения H2.

Схема I

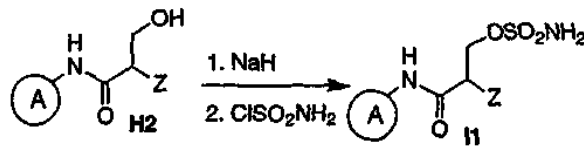


Схема I иллюстрирует получение соединений по настоящему изобретению, где Y формулы (I) представляет собой метильную группу сульфаминовой кислоты. Соединение H2 можно обработать таким основанием, как гидрид натрия, с последующим присоединением сульфоилхлорида для выхода соединения H1.

Схема J

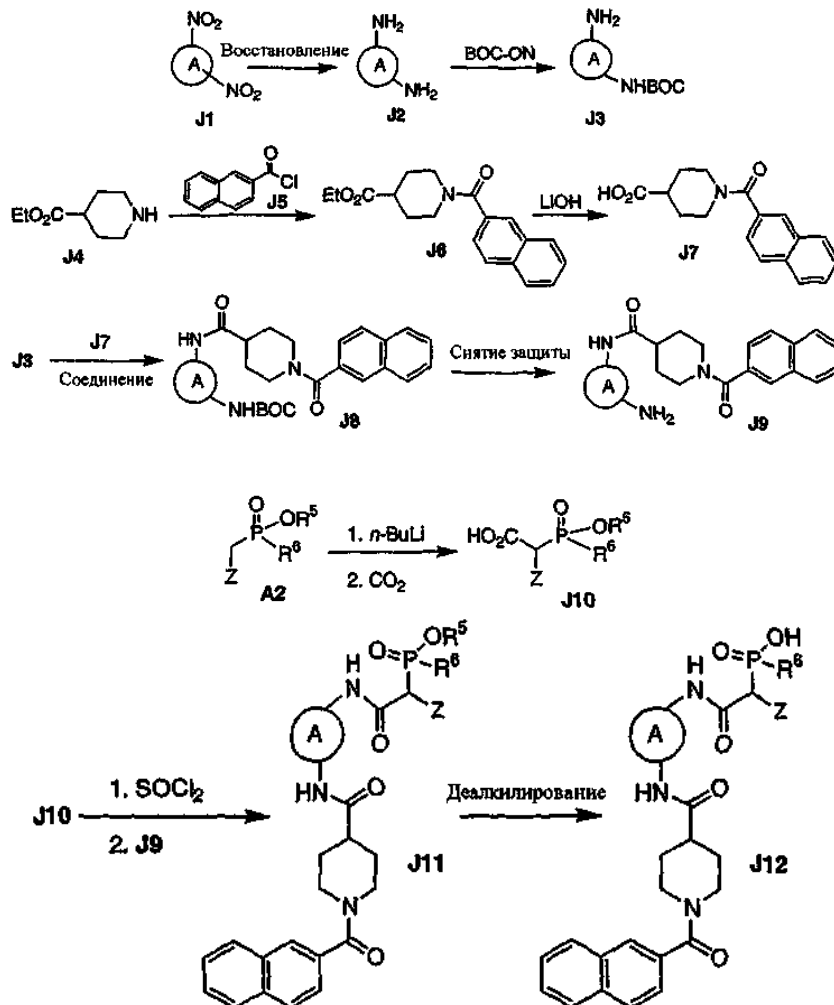


Схема J иллюстрирует общий способ получения соединений по настоящему изобретению, где R³ представляет собой амидный заместитель на кольце А, как определено изобретением. Динитро-замещенное соединение J1 может быть восстановлено гидрированием в присутствии палладиевого ката-

лизатора для получения соединения J2, которое затем можно ацилировать BOC-ON для получения соединения J3.

Соединение J4 можно ацилировать хлорангидридом кислоты, соединением J5, для выхода соединения J6 с последующим омылением соединения J6 для получения карбоновой кислоты, соединения J7. Соединение J8 можно получить соединением соединения J3 с соединением J7, используя соответствующий соединяющий агент, активирующий агент и растворитель.

Защитную группу Boc соединения J8 удаляют в кислотных условиях для получения свободного амина, соединения J9. Обработка соединения A2 таким металлоорганическим основанием, как *n*-бутиллитий, с последующим взаимодействием с диоксидом углерода дает сложный карбоксилированный фосфоновый эфир, соединение J10. Соединение J10 превращается в его хлорангидрид кислоты обработкой тионилхлоридом с последующей конденсацией амином, соединением J9, для получения амида, соединения J11. Соединение J11 деалкилируют, используя бромтриметилсилан, и обрабатывают HCl для получения соединения J12.

Схема К

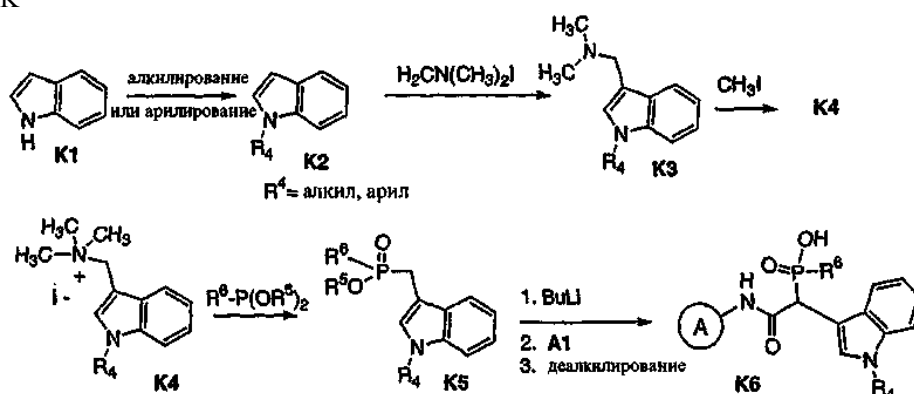


Схема К иллюстрирует общий способ получения соединений по настоящему изобретению, где Z представляет собой N-замещенный индол, как определено ранее. Соединение K1 может взаимодействовать с алкилирующим агентом, таким как метилиодид, или таким арилирующим агентом, как бромбензол, с оксидом меди, соединением K2. Соединение K2 можно обработать йодидом N,N-диметилметиленаммония для получения соединения K3. Соединение K3 можно превратить в соединение K4, используя метилиодид, а затем подвергнуть взаимодействию с фосфитом или фосфонитом для получения соединения K5. Соединение K5 может взаимодействовать с соединением A1 и деалкилировано, как описано ранее, для выхода соединения K6.

Необязательно, фенильная часть соединения K2 может быть замещена алкоксикарбониллом. В этом случае сложный эфир может быть восстановлен в его соответствующий метиловый спирт и превращен в метилгалид, используя методики и реагенты, известные специалистам в данной области. Затем галид может быть превращен в соединение A2, где Z представляет собой индол, как определено ранее в настоящем изобретении. Соединение A2 может в последующем быть подвергнуто взаимодействию в соответствии со схемой А для образования соединения формулы (I), где фосфовая часть присоединена через арильную часть индола Z.

Схема L

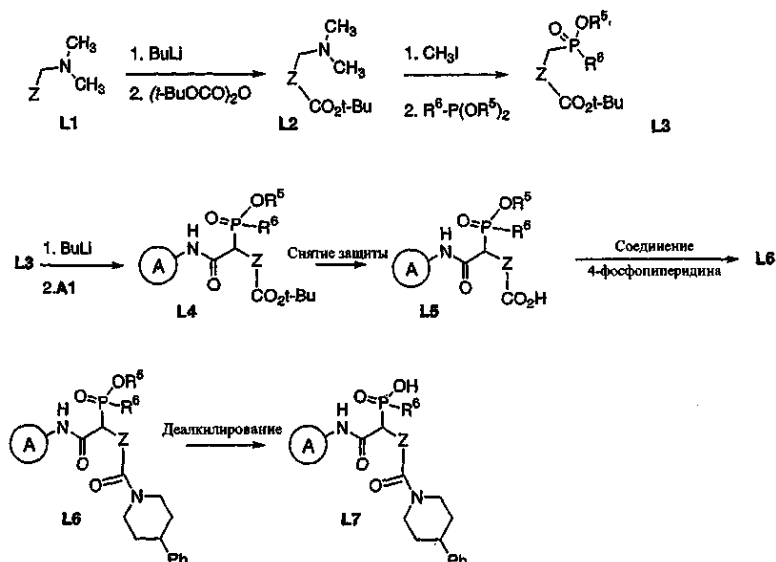


Схема L иллюстрирует общий способ получения соединений по настоящему изобретению, где R^4 представляет собой гетероциклический карбонильный заместитель. Соединение L1 можно получить процедурами, описанными в JACS 1963, 6, 711-716 и JACS 1971, 93(12), 2897-2904.

Соединение L1 может взаимодействовать с металлоорганическим основанием, таким как бутиллитий, с последующей обработкой ди-трет-бутилдикарбонатом для получения соединения L2. Соединение L2 может быть превращено в соединение L4 с использованием описанных ранее способов. Защиту соединения L4 можно снять в кислотных условиях для получения соединения L5. Группу карбоновой кислоты соединения L5 можно обработать амином, таким как 4-фенилпиперидин, в присутствии соответствующего соединяющего агента, основания, активирующего агента и растворителя для получения соединения L6. Деалкилирование соединения L6, как описано выше, дает соединение L7.

Схема M

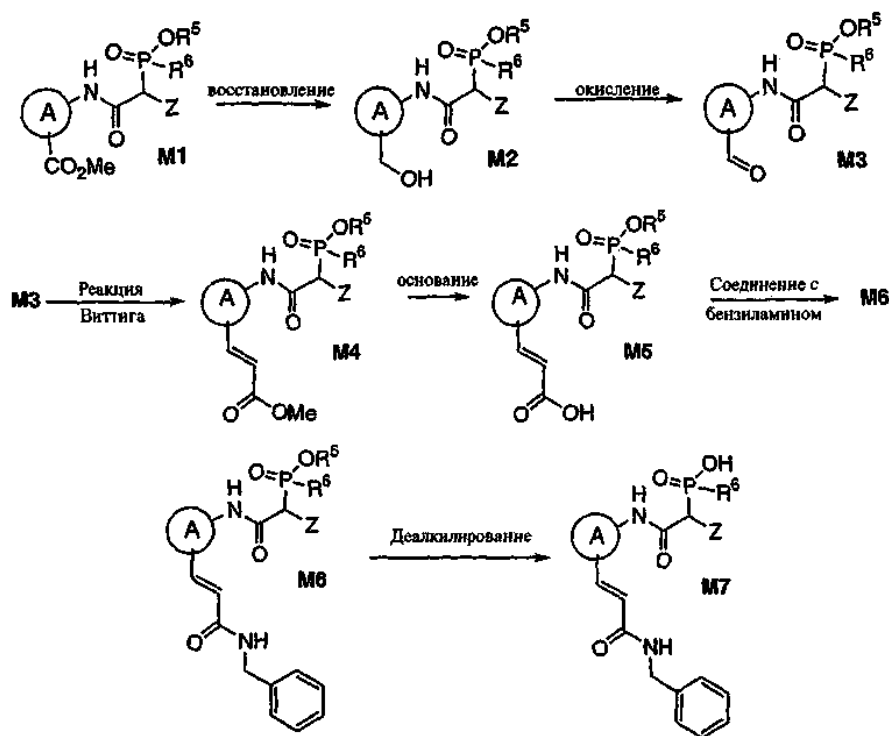
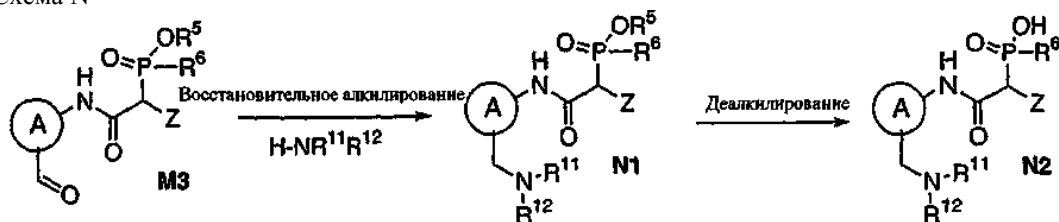


Схема M иллюстрирует общий способ получения соединений по настоящему изобретению. Соединение M1, где R^3 представляет собой алкоксикарбонильный заместитель, может быть восстановлено в присутствии источника гидрогена в соответствующий спирт, соединение M2. Соединение M2 может быть окислено в альдегид, соединение M3. Взаимодействие соединения M3 с реагентом Виттига дает алкен, соединение M4. Омыление соединения M4 дает карбоновую кислоту, соединение M5, которое может соединиться с амином, таким как бензиламин, в присутствии соответствующего соединяющего агента, как описано выше, для получения амида, соединения M6. Соединение M6 может быть деалкилировано с использованием процедуры, ранее описанной в схеме A, для получения соединения M7.

Альтернативно, другие соединения по настоящему изобретению, где R^3 представляет собой алкокси или $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, могут быть получены из соединения M2. Гидрокси группа соединения M2 может быть алкилирована с использованием реагентов и способов, известных специалисту в данной области, для получения соединений, где R^3 представляет собой алкокси.

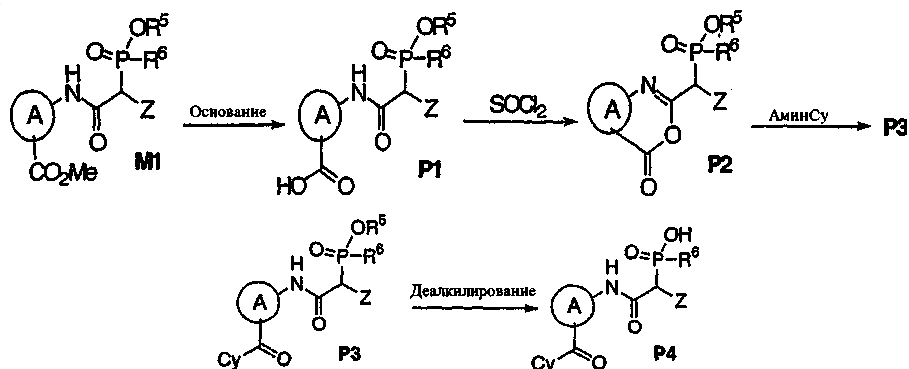
Альтернативно, гидрокси группа соединения M2 может взаимодействовать с разнообразными ацилирующими агентами, известными специалисту в данной области, такими как изоцианаты, для получения соединений по настоящему изобретению, где R^3 представляет собой карбамат.

Схема N



Как показано на схеме N, соединение M3 может взаимодействовать с разнообразными аминами в присутствии источника гидрогена в кислотных условиях для выхода соединения N1. Деалкилирование соединения N1 способом, описанным в схеме A, дает соединение N2.

Схема P



Получение соединений по настоящему изобретению, где R³ представляет собой -C(=O)Су, как определено выше, и указанный Су присоединен через атом азота, показано на схеме P. Соединение M1 может подвергаться омылению в основных условиях для получения соединения P1, которое можно обработать тионилхлоридом для получения соединения P2. Соединение P2 может подвергаться взаимодействию гетероциклическим амином для получения соединения P3. Деалкилирование соединения P3, используя ранее описанные способы, дает соединение P4.

Схема Q

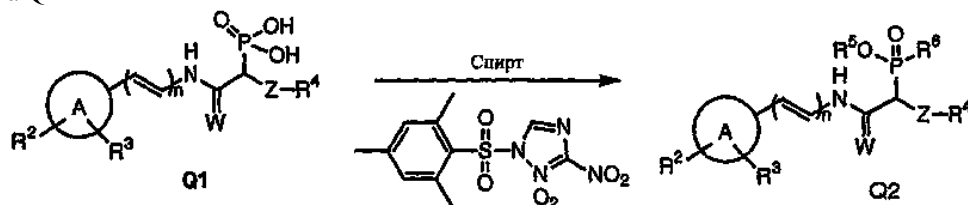


Схема Q иллюстрирует общий способ получения соединений по настоящему изобретению, где R⁵ и R⁶ представляют собой соответствующим образом замещенные алкокси заместители, как определено здесь. Соединение формулы Q1, где R⁵ представляют собой водород, а R⁶ представляют собой гидроксил, может соединяться с замещенным соответствующим образом спиртом в присутствии MSNT (1-(месителен-2-сульфонил)-3-нитро-1,2,4-триазола) с получением соединения формулы Q2, где R⁵ представляет собой замещенный алкил, а R⁶ представляют собой замещенный алкокси, как определено здесь.

Альтернативно, соединения формулы Q1 можно получить, используя замещенный соответствующим образом алкилирующий агент, для получения соединений по настоящему изобретению, где или одна, или обе гидроксильные группы фосфоновой кислоты алкилированы. Алкилирующий агент в этом случае представляет собой алкильный заместитель, который необязательно замещен, как определено для R⁵ и R⁶, и указанный алкильный заместитель замещен уходящей группой. Уходящая группа определена как заместитель, который активирован в направлении нуклеофильного смещения, включая галиды, тозилаты и им подобные соединения.

Схема R

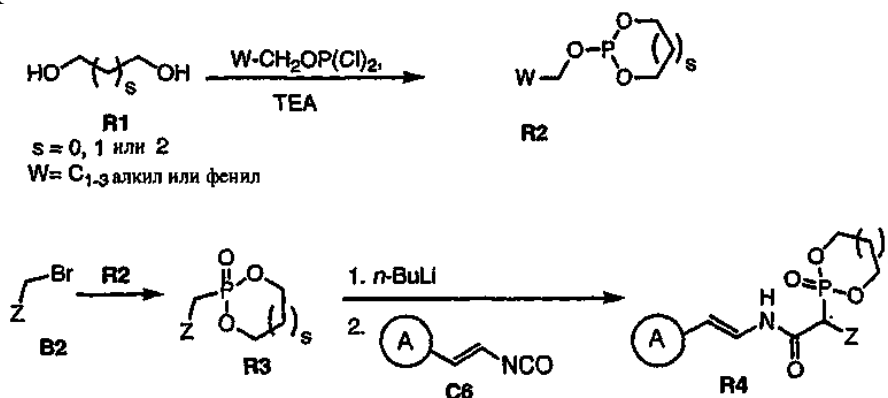


Схема R иллюстрирует получение соединений по настоящему изобретению, где R⁵ и R⁶ (когда R⁶ представляют собой алкокси) взяты вместе с атомами, к которым они оба присоединены, для образования моноциклического кольца. Диол формулы R1 можно обработать бензил- или низшим алкилдихлорфосфином для образования циклического фосфоната формулы R2. Соединение формулы R2 может быть конденсировано при кипячении с обратным холодильником с соединением формулы B2 для образования соединения формулы R3. Превращение соединения формулы R3 в соединение формулы R4 можно достичь, используя способы, описанные для схемы A.

Определенные примеры синтеза

Следующие примеры представлены для содействия пониманию изобретения и не предназначены и не должны трактоваться как каким-либо образом ограничивающие изобретение, изложенное в формуле изобретения, которая следует за ним. Указанные промежуточные соединения можно также использовать в последующих примерах для получения дополнительных соединений по настоящему изобретению. Не предпринимались попытки оптимизировать выходы, полученные в любой из реакций. Специалисту в данной области известно, как увеличить выходы посредством обычных изменений времени, температур, растворителей и/или реагентов реакций.

Все химические соединения были получены от торговых поставщиков и использовались без дополнительной очистки. ^1H и ^{13}C ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Bruker AC[®] 300В (протон 300 МГц) или Bruker[®] AM-400 (протон 400 МГц) Me₄Si в качестве внутреннего стандарта (s = синглет, D = дублет, m = мультиплет, t = триплет, Br = широкий). ES-MS регистрировали на масс-спектрометре Micromass[®] или на масс-спектрометре ВЭЖХ Agilent[®]. TLC (тонкослойную хроматографию) выполняли с использованием силикагелевых пластин Whatman[®] толщиной 250 мкм. Препаративную TLC выполняли на силикагелевых сужающихся на одном конце пластинах GF Analtech[®]. Препаративные разделения ВЭЖХ проводили на хроматографе ВЭЖХ Gillson[®], используя колонку Phenomenex[®] Kromasil 100A C18 (25 см × 50 мм, или 10 см × 21,2 мм), используя элюент CH₃CN/воды/0,2% TFA; аналитические разделения ВЭЖХ проводили на колонке Supelco[®] ABZ+Plus (5 см × 2,1 мм) или на колонке YMC[®] J'Sphere H80 S4 (5 см × 2 мм) с выявлением при 250 нм и 254 нм на УФ детекторе Hewlett Packard[®] 1100. Используемый элюент был от 10 до 90% CH₃CN/воды/0,2% TFA через 6 мин. Представленные процентные данные по чистоте получены при 220 нм. Микроанализ выполнялся Robertson Microлит Laboratories, Inc.

Представленные названия соединений по настоящему изобретению, подобные Указателю Службы Химических Рефератов (CAS), получали с использованием версии 2.1 номенклатурного программного обеспечения Autonom.

Пример 1. [(5-Хлорбензо[b]тиофен-3-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 9.

Раствор соединения 1a (5,01 г, 19,2 ммоль) и соединение 1b (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 105 мин. Раствор концентрируют в глубоком вакууме при 90°C для выхода 6,01 г соединения 1c в виде вязкого масла бледно-желтого цвета; ВЭЖХ: 3,51 мин; MS (ES) m/z 319 (MH⁺).

К раствору 2,5M n-BuLi в гексанах (4,73 мл, 12 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C добавляют по каплям раствор соединения 1c (3,77 г, 12 ммоль) в THF (30 мл) в течение 15 мин. После перемешивания в течение дополнительных 30 мин, соединение 1d (нафталин-2-илизоцианат) (2,0 г, 12 ммоль) в THF (30 мл) добавляют по каплям к смеси в течение 5 мин. После завершения добавления, раствору дают возможность достичь комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Добавляют избыток насыщенного NH₄Cl (водн.), и слои разделяются. Водную часть экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток растворяют в CH₃CN (10 мл), твердое вещество собирают и сушат в атмосфере N₂/вакууме для получения соединения 1e (4,3 г) в виде порошка белого цвета; ВЭЖХ: 4,25 мин; MS (ES) m/z 488 (MH⁺).

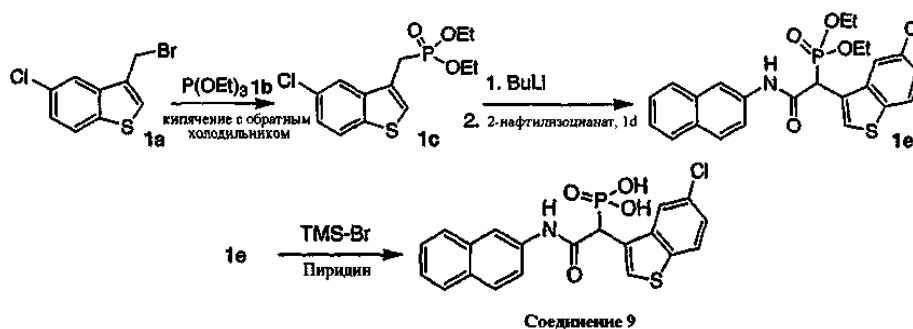
Процедура А. Общий способ деэтилирования фосфонатов и фосфинатов.

К раствору фосфоната или фосфината (x ммоль) в пиридине (5 мл/ммоль фосфоната или фосфината) добавляют избыток бромтриметилсилана (5x-8x ммоль) в трех порциях через 15-минутные интервалы. Смесь перемешивают в течение 60 мин после последнего добавления, затем концентрируют под пониженным давлением. Остаток перемешивают с избытком 1N HCl (водн.) в течение 60 мин. Белый осадок собирают и промывают последовательно 1N HCl (водн.) и водой, затем сушат в атмосфере азота в вакууме. Неочищенный продукт можно очистить истиранием в порошок с соответствующими растворителями, образованием соли, перекристаллизацией или хроматографией в обращенной фазе.

Соединение 1e (4,3 г, 8,8 ммоль) деэтилируют в соответствии с процедурой А. Неочищенный продукт подвергают дополнительной очистке: твердое вещество белого цвета перемешивают с CH₃CN в течение 60 мин, собирают, промывают CH₃CN и сушат в атмосфере азота в вакууме для получения 3,2 г соединения 9 в виде порошка белого цвета; ВЭЖХ 4,47 мин; MS (ES) m/z 432 (MH⁺).

К раствору соединения 9 (2,68 г, 6,2 ммоль) в CH₃OH (10 мл) добавляют раствор трис(гидроксиметил)аминометана (1,5 г, 12,4 ммоль) в CH₃OH (10 мл). Раствор концентрируют и полученное вещество белого цвета перекристаллизируют из i-PrOH для выхода 4,0 г триметиновой соли соединения 9 в виде твердого вещества не совсем белого цвета. ВЭЖХ 4,4 мин, 94%; MS (ES) m/z (MH⁺) = 432; ^1H ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,32 (с, 10H), 4,59 (д, 1H), 7,30-7,42 (перекрывающийся м, 3H), 7,56 (д, 1H), 7,71-7,80 (перекрывающийся м, 3H), 7,94-7,05 (перекрывающийся м, 3H), 8,28 (с, 1H), 11,40 (с, 1H).

Аналитически рассчитано для C₂₀H₁₅NO₄PSCl·1,6 C₄H₁₁NO₃·1,0 i-PrOH·0,25 H₂O: C, 51,16; H, 6,01; N, 5,28; H₂O, 0,66. Обнаружено: C, 51,21; H, 5,92; N, 5,22; H₂O, 0,74.



Соединение 9

Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемыми исходными веществами, реагентом (реагентами) и условиями. Используя процедуру для примера 1, получают следующие соединения без дальнейшей очистки.

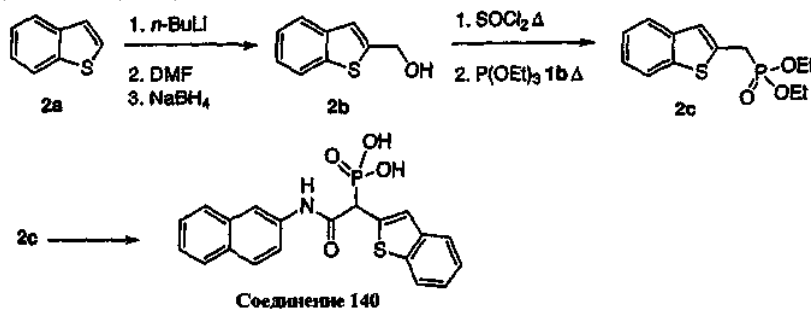
Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
30	439	76	476
31	392	82	382
55	436 (MH ⁻)	96	393
57	393	106	430
59	398	129	381
64	398	135	386
67	510 (MH ⁻)	137	393
68	379 (MH ⁻)	138	434
79	393		

Пример 2. [(Бензо[*b*]тиофен-2-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 140.

К раствору соединения 2а (3,5 г, 26,1 ммоль) в 25 мл THF при -78°C добавляют раствор 2,5 М *n*-BuLi в гексанах (13 мл, 32,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 0°C и перемешивают в течение 25 мин, затем медленно добавляют 4 мл DMF. Раствор нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют 3 раза Et₂O. Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Неочищенное масло растворяют в 25 мл MeOH, охлаждают до 0°C и добавляют NaBH₄ (1,6 г, 42 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч. После прекращения реакции избытком ацетона смесь концентрируют и остаток разделяют между EtOAc и рассолом. Рассол экстрагируют дважды EtOAc, и объединенные органические экстракты промывают дважды насыщенным солевым раствором, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Неочищенное твердое вещество перемешивают 6:1 CH₂Cl₂/гексаном, затем собирают для получения соединения 2b (2,52 г) в виде не совсем белого порошка: ВЭЖХ: 2,85 мин.

К соединению 2b (2,52 г, 16,8 ммоль) добавляют 10 мл тионилхлорида и кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре, и осадок обрабатывают гексанами. После концентрации остаток обрабатывают избытком триэтилфосфита, соединения 1b, и кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют под пониженным давлением при 90°C и очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-40% EtOAc/гексана) для выхода соединения 2c (2,5 г) в виде масла: ВЭЖХ: 3,32 мин; MS (ES) *m/z* 285 (MH⁺).

Из соединения 2c (0,64 г, 2,25 ммоль) получают соединение 140 в соответствии с процедурой А: 3,87 мин; MS (ES) *m/z* 398 (MH⁺).



Соединение 140

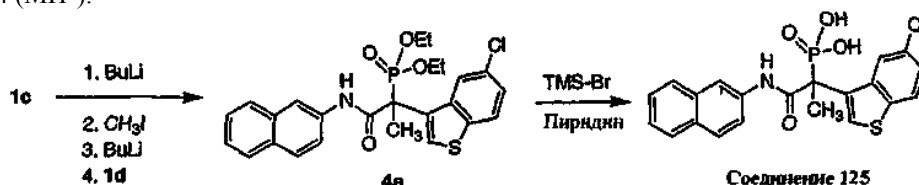
Пример 3. [(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 45.

Используя процедуру, описанную в примере 1, и заменяя 2-нафтилтиоизоцианат на 2-нафтилизотиоцианат, синтезируют соединение 45 в виде порошка бледно-желтого цвета: ВЭЖХ: 4,89 мин; MS (ES) m/z 448 (MH⁺).

Пример 4. [1-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-1-(нафталин-2-илкарбамоил)этил]фосфоновая кислота, соединение 125.

К раствору 2,5 М n-BuLi в гексанах (0,44 мл, 12 ммоль) в THF (7 мл) при -78°C добавляют по каплям раствор соединения 1с (3,77 г, 1,1 ммоль) в THF (7 мл). После перемешивания в течение 30 мин шприцем по каплям добавляют метилиодид (0,068 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 0°C и затем до комнатной температуры. Раствор снова охлаждают до -78°C и по каплям добавляют раствор 2,5 М n-BuLi в гексанах (0,44 мл, 12 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин к смеси по каплям добавляют соединение 1d (0,19 г, 1,1 ммоль) в THF (7 мл). После завершения добавления раствора дают возможность достичь комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Добавляют избыток насыщенного NH₄Cl (водн.), и слои разделяются. Водную часть экстрагируют EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток растворяют в CH₃CN (5 мл) и фильтруют. Фильтрат очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, CH₂Cl₂) для выхода соединения 4а (0,036 г); ВЭЖХ: 4,62 мин; MS (ES) m/z 502 (MH⁺).

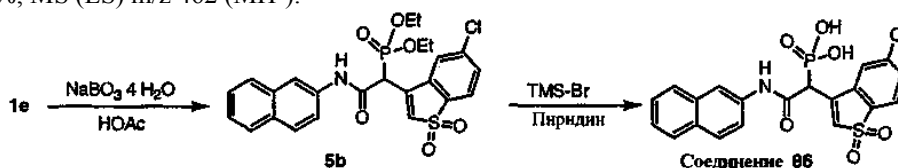
Соединение 4а превращают в соединение 125, используя процедуру А: ВЭЖХ: 4,34 мин (94%); MS (ES) m/z 444 (MH⁺).



Пример 5. [(5-хлор-1,1-диоксо-1Н-1λ⁶-бензо[b]тиофен-3-ил)-1-(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 86.

Соединение 1е (0,20 г, 0,41 ммоль) суспендируют в уксусной кислоте (5 мл) и нагревают до 47,5°C и порциями в течение 15 мин добавляют пербораттетрагидрат натрия, соединение 5а (0,31 г, 2,0 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение ночи при температуре 47,5°C. Реакционную смесь разделяют между водой и EtOAc, и слои разделяются. Водную фазу экстрагируют EtOAc и объединенные органические фазы промывают последовательно насыщенным NaHCO₃ (водн.), рассолом и затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-40% EtOAc/гексан) для выхода соединения 5b (0,052 г); ВЭЖХ: 3,87 мин; MS (ES) m/z 520 (MH⁺).

Соединение 5b (0,052 г, 0,10 ммоль) превращают в соединение 86 (0,0185 г) процедурой А: ВЭЖХ: 3,25 мин, 95%; MS (ES) m/z 462 (MH⁻).



Пример 6. (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(3,4-дифторфенил)винилкарбамоил]метил}метилфосфоновая кислота, соединение 17.

Раствор соединения 1а (1,96 г, 7,48 ммоль) в избытке диэтилметилфосфонита кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Раствор концентрируют в глубоком вакууме при 90°C и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/гексаны) для выхода 1,88 г соединения ба в виде слегка мутного вязкого масла бледно-желтого цвета: ВЭЖХ: 3,19 мин; MS (ES) m/z 290 (MH⁺).

К суспензии соединения 6b (5,0 г, 27,2 ммоль) в сухом бензоле (20 мл) добавляют триэтиламин (3,74 мл, 27,2 ммоль). Раствор охлаждают до 0°C и быстро по каплям добавляют соединение 6с (5,86 мл, 27,2 ммоль) и охлаждение прекращают. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч, затем выливают в H₂O. Смесь экстрагируют 3 раза EtOAc и объединенные органические экстракты промывают 1 раз рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-100% EtOAc/гексан) для выхода 4,88 г соединения 6d в виде твердого вещества белого цвета: ВЭЖХ: 3,65 мин.

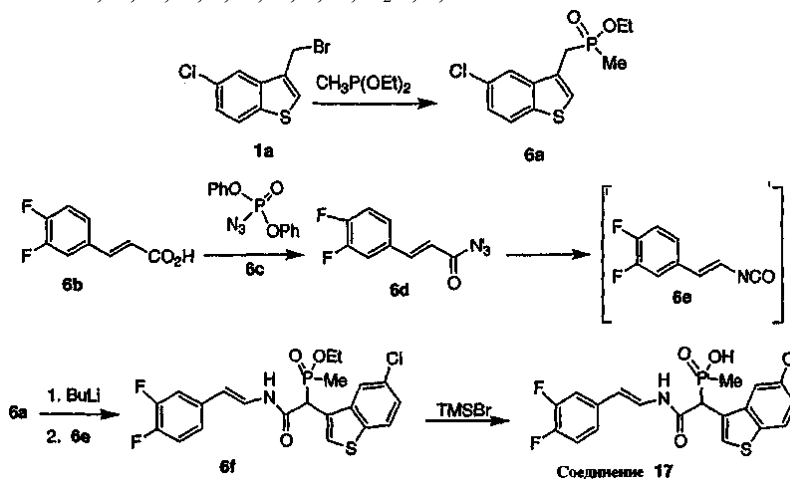
Соединение 6d (3,4 г, 16,3 ммоль) растворяют в бензоле (30 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Раствор концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре, и полученное неочищенное соединение 6е используют без очистки в следующей реакции.

К раствору 2,5M *n*-BuLi в гексанах (8,9 мл, 22,3 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C по каплям добавляют раствор соединения 6a (4,7 г, 16,3 ммоль) в THF (30 мл) в течение 15 мин. После перемешивания в течение дополнительных 30 мин раствор соединения 6d (3,4 г, 16,3 ммоль) в THF (30 мл) по каплям добавляют к смеси в течение 5 мин. После завершения добавления раствор перемешивают при -78°C в течение 30 мин, затем реакцию останавливают добавлением избытка холодного NH_4Cl (насыщенного, водн.) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Слои разделяют и водную часть экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывают 1 раз рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-50% EtOAc/гексан) для выхода 4,1 г твердого вещества бледно-желтого цвета, которое перемешивают с 15 мл CH_3NH , собирают и сушат в атмосфере N_2 /вакууме для получения 3,5 г соединения 6f в виде белого порошка: ВЭЖХ: 4,04 мин, 97%, широкая; MS (ES) m/z 470 (MH^+).

Соединение 6f (3,5 г, 7,46 ммоль) дестилируют в соответствии с процедурой А. Твердое вещество далее очищают, собирая его в MeOH, с последующим сбором осадка для получения соединения 17 (2,93 г) в виде белого порошка: ВЭЖХ 4,0 мин.

К смеси соединения 17 (2,93 г, 6,2 ммоль) в CH_3OH (10 мл) добавляют раствор трис(гидроксиметил)аминометан (0,75 г, 6,2 ммоль) в CH_3OH (10 мл). Раствор фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и полученное твердое белое вещество перекристаллизуют из $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ для получения триметиновой соли соединения 17 (3,35 г) в виде твердого вещества белого цвета. ВЭЖХ: 4,02 мин, 100%, MS (ES) m/z 442 (MH^+). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,07 (д, 3H), 3,45 (с, 6H), 4,48 (д, 1H), 6,12 (д, 1H), 7,12-7,18 (ушир. м, 1H), 7,24-7,45 (перекрывающий м, 4H), 7,92-8,00 (перекрывающий м, 3H), 10,92 (д, 1H).

Аналитически рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{PSClF}_2 \cdot 1,0 \text{G}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot 0,15 \text{H}_2\text{O}$: С, 48,84; Н, 4,69; N, 4,96; H_2O , 0,48. Обнаружено: С, 48,99; Н, 4,62; N, 4,97; H_2O , 0,42.



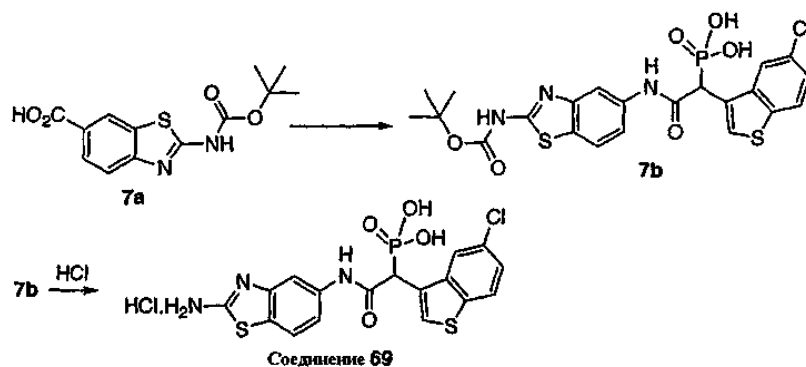
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить изменением используемых исходных веществ, реагентов и условий. Используя процедуру примера 6, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH^+)	Соединение	MS (MH^+)
14	406	153	490
15	422 (MH^-)	154	436
16	460	155	420
20	430	156	442
21	422 (MH^-)	157	431
24	422 (MH^-)	160	440
28	444	161	440
29	456	162	442
33	389	163	442
66	422 (MH^-)	164	485
144	382	165	466
145	436	166	451
146	420	167	485
147	451	168	464 (MH^-)
148	464	169	442
150	407	170	475
162	474	171	442

Следующие соединения специалисты в данной области могут получить путем использования примера 6 и изменения используемых исходных веществ, реагентов и условий: соединения 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306 и 307.

Пример 7. [(2-Аминобензотиазол-5-илкарбамоил)-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил]метилфосфовая кислота, соединение 69.

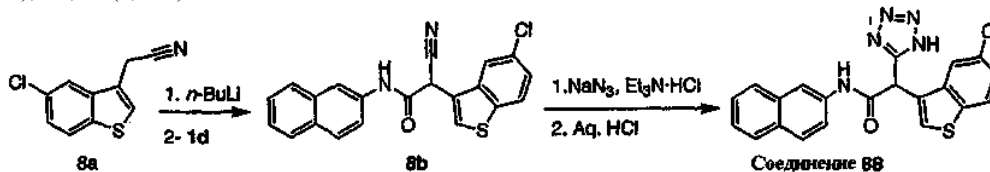
Используя процедуру, описанную в примере 6, для превращения соединения 6b в соединение 17, соединение 7a превращают в соединение 7b. Соединение 7b суспендируют в небольшом объеме 1,4-диоксана и барботируют газообразную HCl для получения прозрачного раствора желтого цвета и раствор перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре, остаток перемешивают с 1н HCl (водн.) в течение 45 мин и твердое вещество собирают для получения соединения 69 в виде порошка желтого цвета: ВЭЖХ: 2,58 мин; MS (ES) m/z 454 (MH⁺).



Пример 8. 2-(5-Хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-N-нафталин-2-ил-2-(1H-треазол-5-ил)ацетамид, соединение 88.

Раствор соединения 8a (1,15 г, 5,53 ммоль) в THF (10 мл) добавляют по каплям к раствору 2,5M n-BuLi в гексанах (2,40 мл, 6,08 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C. После перемешивания в течение 30 мин при -78°C по каплям добавляют раствор соединения 1d (0,94 г, 5,60 ммоль) в THF (10 мл). Через 1 ч реакцию гасят при -78°C избытком NH₄Cl (водн.). После постепенного нагревания до комнатной температуры слои разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток перемешивают с MeOH и осадок собирают для выхода соединения 8b (1,5 г) в виде не совсем белого порошка: ВЭЖХ: 4,39 мин.

Суспензию соединения 8b (0,28 г, 0,75 ммоль), азидата натрия (0,15 г, 2,24 ммоль) и триэтиламингидрохлорида (0,31 г, 2,24 ммоль) в толуоле (7 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляют EtOAc (10 мл) и 1н HCl (10 мл) и смесь энергично перемешивают. Двухфазную смесь фильтруют и собирают рыжевато-коричневое твердое вещество. Слои разделяют и органический слой концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток обрабатывают CH₃CN и собирают твердое вещество рыжевато-коричневого цвета. Объединенные твердые вещества обрабатывают CH₃CN (100 мл), охлаждают и твердое вещество собирают для получения соединения 88: ВЭЖХ: 4,11 мин, 100%, MS (ES) m/z=420 (MH⁺). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 6,15 (с, 1H), 7,41-7,62 (перекрывающийся м, 4H), 7,82-7,93 (перекрывающийся м, 5H), 8,10 (д, 1H, J=8,6 Гц), 8,32 (с, 1H), 10,92 (с, 1H).

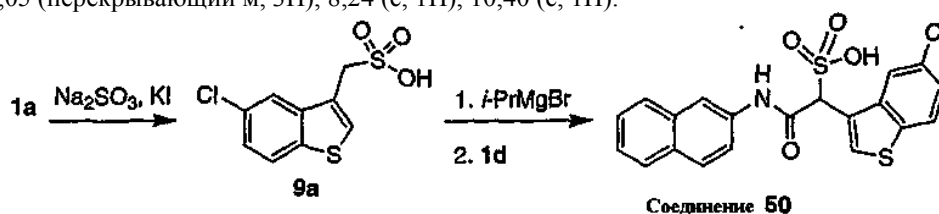


Пример 9. [(5-Хлорбензо[b]тиофен-3-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]сульфоная кислота, соединение 50.

К раствору соединения 1a (1,0 г, 3,85 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляют раствор сульфита натрия (0,49 г, 3,85 ммоль) и KI (йодида калия) (0,13 г, 0,77 ммоль) в воде (10 мл). Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 3,5 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют под пониженным давлением. Остаток обрабатывают 1н HCl (15 мл), фильтруют и фильтрат экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода 0,60 г соединения 9a в виде белого порошка; ВЭЖХ: 3,38 мин, 100 %, MS (ES) m/z 261 (MH⁺).

К суспензии соединения 9a (0,29 г, 1,11 ммоль) в THF (7 мл) при -5°C добавляют к раствору 2M i-PrMgBr в Et₂O (1,39 мл, 2,77 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре,

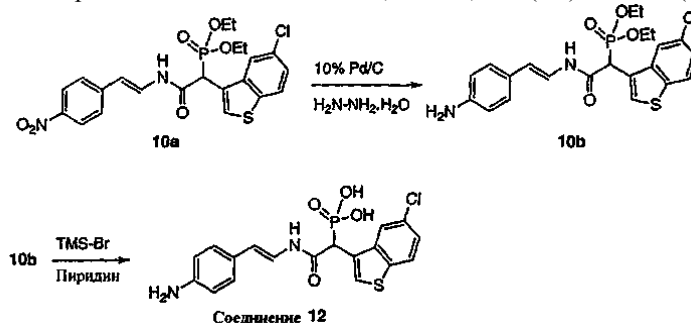
затем охлаждают до -10°C перед обработкой раствором соединения 1d (0,20 г, 1,17 ммоль) в THF (7 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакцию гасят 3 мл 1н HCl (водн.) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом (10 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Полученную пену рыжевато-коричневого цвета растворяют в минимальном объеме CH_3CN и дают возможность постоять в течение ночи. Раствор фильтруют и фильтрат концентрируют под пониженным давлением. И остаток очищают ВЭЖХ в обращенной фазе (20-90 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$). Полученный порошок белого цвета растворяют в CH_3CN , фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода соединения 50 (0,14 г) в виде белого твердого вещества: ВЭЖХ: 3,14 мин, MS (ES) m/z 430 (MH^+). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ 5,35 (с, 1H), 7,28-7,51 (перекрывающий м, 4H), 7,72-7,80 (м, 5H), 7,92-8,05 (перекрывающий м, 3H), 8,24 (с, 1H), 10,40 (с, 1H).



Пример 10. (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(4-аминофенил)винилкарбамоил]метил} метилфосфоновая кислота, соединение 12.

Используя процедуру, описанную в примере 6, замещая п-нитроциннамовую кислоту на 3,4-дифторциннамовую кислоту и замещая соединением 1с соединением 6а, получают соединение 10а. К раствору соединения 10а (0,115 г, 0,226 ммоль) в 6 мл 1:1 EtOH/ CH_2Cl_2 добавляют 10% Pd/C (0,060 г) и гидразингидрат (0,173 мл, 3,35 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь фильтруют, концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и полученное твердое вещество желтого цвета собирают в горячий ацетонитрил и фильтруют. Фильтрат концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 1% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) для выхода соединения 10b (0,064 г) в виде твердого вещества ярко-желтого цвета: ВЭЖХ: 2,94 мин; MS (ES) m/z 479 (MH^+).

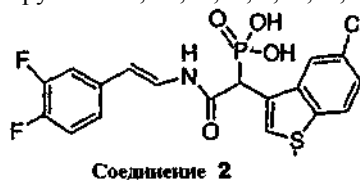
Соединение 10b (0,064 г, 0,134 ммоль) деэтилируют процедурой А для выхода соединения 12 (0,036 г) в виде твердого вещества оранжевого цвета: ВЭЖХ: 2,41 мин; MS (ES) m/z 423 (MH^+).



Пример 11. (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(3,4-дифторфенил)винилкарбамоил]метил} метилфосфоновая кислота, соединение 2.

Используя процедуру, описанную в примере 6, замещая фосфонированием соединением 1с (0,75 г, 2,34 ммоль) на соединение 6а с последующим деэтилированием процедурой А, получают соединение 2 (0,116 г) в виде твердого вещества белого цвета: ВЭЖХ 3,98 мин; MS (ES) m/z 444 (MH^+).

Аналитически рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{PSClF}_2 \cdot 1,0 \text{ C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot 0,10 \text{ H}_2\text{O} \text{ C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot 0,33 \text{ C}_2\text{H}_6\text{O}$: С, 46,34; Н, 4,43; N, 4,87; H_2O , 1,04. Обнаружено: С, 46,47; Н, 4,09; N, 4,65; H_2O , 1,34.



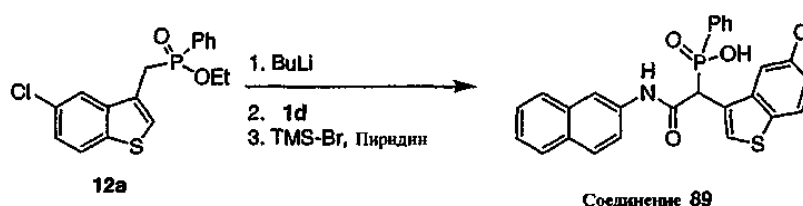
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемыми исходными веществами, реагентом (реагентами) и условиями. Используя процедуру примера 11, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
18	407 (MH ⁺)	42	422
19	424 (MH ⁺)	49	468
25	409	78	440
37	368	81	476
38	437	199	442 (MH ⁺)

Следующие соединения специалисты в данной области могут получить использованием примера 11 и варьированием используемыми исходными веществами, реагентом (реагентами) и условиями: соединения 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314 и 315.

Пример 12. [(5-Хлорбензо[b]тиофен-3-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 89.

Соединение 12а (0,35 г, 1,17 ммоль) получают способом, описанным в Aust.J.Chem.1983, 36, 2517-2536. Используя процедуру, описанную в примере 1 и процедуру А, замещая соединение 12а на соединение 1с, получают соединение 89 в виде твердого вещества белого цвета: ВЭЖХ: 4,19 мин; MS (ES) m/z 490 (MH⁺).

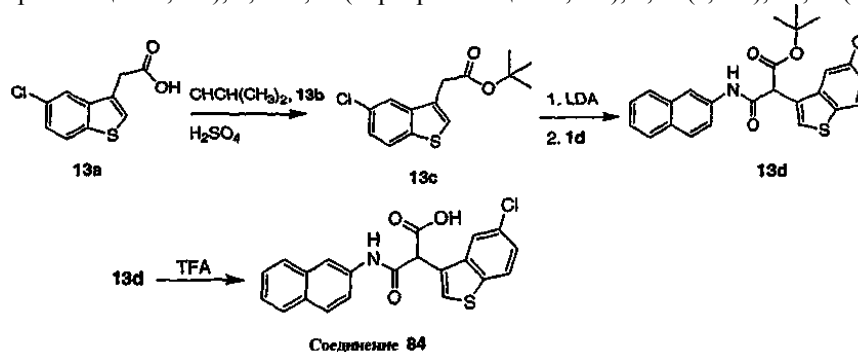


Пример 13. (5-Хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-N-нафталин-2-ил-малонаминовая кислота, соединение 84.

Поток изобутилена (г), соединение 13b, вводят в суспензию соединения 13а (1,07 г, 4,71 ммоль) в ацетоне (15 мл), содержащую H₂SO₄ (0,026 мл, 0,94 ммоль). Через 40 мин мутный раствор закупоривают и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 1н NaOH (водн.) и слои разделяют. Водную часть экстрагируют CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывают раствором (10 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода соединения 13с (1,20 г): ВЭЖХ: 4,37 мин.

К раствору диизопропиламина (0,26 мл, 1,84 ммоль) в THF (7 мл) при -40°C добавляют 2,5М раствор n-BuLi в гексанах (0,74 мл, 1,84 ммоль). Температуру снижают до -70°C, медленно по каплям добавляют раствор соединения 13с (0,38 г, 1,34 ммоль) в THF (7 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин и в это время по каплям добавляют раствор соединения 1d (0,24 г, 1,41 ммоль). Через 45 мин реакцию гасят 3 мл NH₄Cl (водн.), затем экстрагируют EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывают раствором (10 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-10% EtOAc/гесаны) для получения соединения 13d (0,18 г): ВЭЖХ: 4,37 мин; MS (ES) m/z 452 (MH⁺).

Раствору соединения 13d (0,10 г, 0,22 ммоль) в 1 мл 1:1 CH₂Cl₂/TFA дают возможность постоять в течение 65 мин. Раствор концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и остаток держат в вакууме при комнатной температуре в течение ночи. Остаток растворяют в CH₃CN, фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток растирают в порошок из простого диэтилового эфира при комнатной температуре и твердое вещество белого цвета собирают для выхода соединения 84 (0,023 г) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: ВЭЖХ: 4,16 мин; MS (ES) m/z 396 (MH⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,33 (с, 1H), 7,39-7,59 (перекрывающий м, 4H), 7,82-7,91 (перекрывающий м, 4H), 8,02-8,08 (перекрывающий м, 2H), 8,31 (с, 1H), 10,63 (с, 1H).



Пример 14. [(5-Хлорбензо[b]тиофен-3-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]карбамат, соединение 80.

Соединение 14d получают из соединения 14a способами, описанными в J.Med.Chem.1989, 32(12), 2548-2554 и J.Het.Chem. 1998, 25, 1271: ВЭЖХ: 3,95 мин.

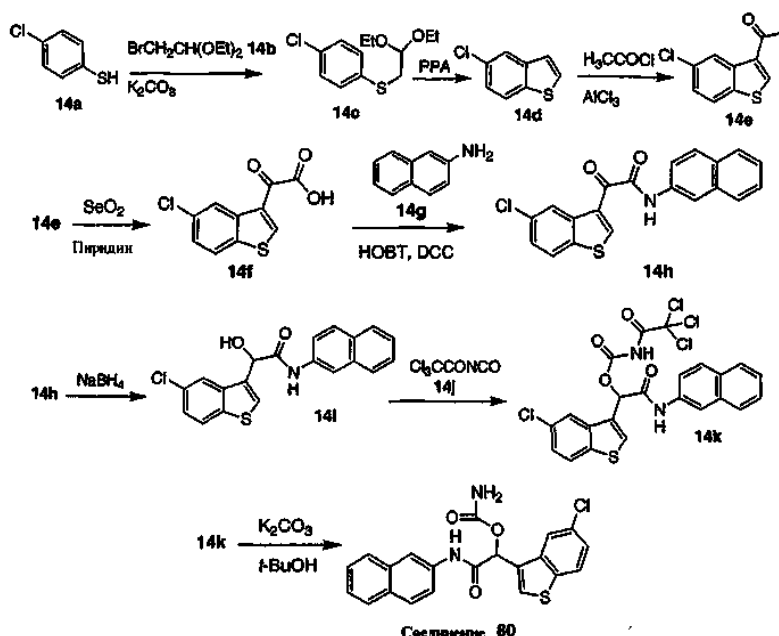
Соединение 14d превращают в соединение 14e, используя способ, описанный в Eur.J.Med.Chem. 2001, 36(1), 55-62. Соединение 14e окисляют диоксидом селена для выхода соединения 14f, используя способ, описанный в патенте Великобритании 1399089 (1971): ВЭЖХ: 3,78 мин; MS (ES) m/z 239 (M⁺).

К раствору соединения 14f (2,0 г, 8,22 ммоль), соединения 14g (1,18 г, 8,22 ммоль) и НОВТ (1,11 г, 8,22 ммоль) в DMF (15 мл) добавляют DCC (1,69 г, 8,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч. Кашицеобразную суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют в глубоком вакууме при комнатной температуре. Остаток очищают растиранием в порошок из кипящего CH₃CN для выхода соединения 14h (1,41 г) в виде порошка ярко-желтого цвета: ВЭЖХ: 4,91 мин; MS (ES) m/z 364 (M⁺).

К суспензии соединения 14h (1,02 г, 2,79 ммоль) в 20 мл 1:1 THF/MeOH добавляют NaBH₄ (0,32 г, 8,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем реакцию гасят 1н HCl (5 мл). Объем уменьшают примерно на 50% под пониженным давлением при комнатной температуре и раствор экстрагируют EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывают рассолом (10 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают перекристаллизацией из CH₃CN для выхода соединения 14i (0,70 г): ВЭЖХ: 4,18 мин; MS (ES) m/z 368 (M⁺).

К суспензии соединения 14i (0,25 г, 0,68 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C добавляют соединение 14j (0,11 мл, 0,88 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре белое твердое вещество собирают и промывают минимальным объемом CH₂Cl₂, затем сушат в атмосфере азота в вакууме для выхода 0,36 г соединения 14k: ВЭЖХ: 4,56 мин; MS (ES) m/z 554 (M⁺).

Суспензию соединения 14k (0,36 г, 0,65 ммоль) в насыщенном водном K₂CO₃ (6 мл) и t-BuOH (3 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре, обрабатывают водной 1н HCl (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывают рассолом (10 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода соединения 80 (0,105 г): ВЭЖХ: 4,29 мин; MS (ES) m/z 410 (M⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 6,16 (с, 1H), 7,38-7,49 (перекрывающий м, 3H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,77-7,86 (перекрывающий м, 3H), 7,97 (с, 1H), 8,07 (д, 1H, J=8,7 Гц), 8,13 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=2 Гц), 10,02 (с, 1H).

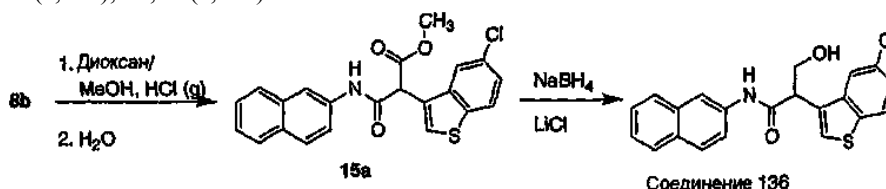


Пример 15. 2-(5-Хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-3-гидрокси-N-нафталин-2-илпропионамид, соединение 136.

Суспензию соединения 8b (1,23 г, 3,27 ммоль) в 1,4-диоксане/метаноле (1:1, 50 мл) при -78°C насыщают HCl (г). Смесь поддерживают при -20°C в течение ночи, затем концентрируют в вакууме, так что температура остается ниже 20°C. Остаток разделяют между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и полученный осадок перекристаллизуют из CH₃CN для получения соединения 15a (1,47 г) в виде белого порошка: ВЭЖХ: 4,31 мин.

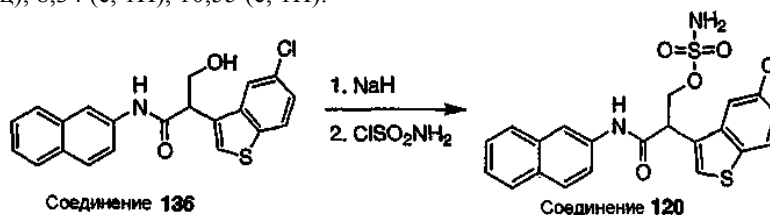
К раствору соединения 15a (0,23 г, 0,56 ммоль) в THF (5 мл) добавляют NaBH₄ (0,043 г, 1,12 ммоль),

LiCl (0,048 г, 1,12 ммоль) и EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 90 мин, затем реакцию гасят несколькими каплями 1н HCl (водн.). Смесь охлаждают до -10°C и обрабатывают 10 мл 1н HCl. Смесь экстрагируют EtOAc (4х), и объединенные органические экстракты промывают рассолом (4х), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода твердого вещества белого цвета. Твердое вещество растирают в порошок CH₃CN для выхода соединения 136 (0,14 г) в виде твердого вещества белоснежно-белого цвета: ВЭЖХ: 4,11 мин; MS (ES) m/z 382 (MH⁺): ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,69-3,75 (м, 1H), 4,11-4,19 (м, 1H), 4,33-4,37 (м, 1H), 5,17 (т, 1H, J=5 Гц), 7,37-7,49 (м, 3H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,80-7,88 (м, 3H), 8,05 (д, 1H, J=8 Гц), 8,18 (д, 1H, J=2 Гц), 8,35 (с, 1H), 10,46 (с, 1H).



Пример 16. Сложный 2-(5-хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-(нафталин-2-илкарбамоил)этиловый эфир сульфамовой кислоты, соединение 120.

К суспензии 95% NaH (0,017 г, 0,68 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C по каплям, был добавлен раствор соединения 136 (0,10 г, 0,26 ммоль) в ДМФА (2 мл) в течение 1 ч, затем добавляют сульфонилхлорид (0,067 г, 0,58 ммоль) в виде твердого вещества. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C смесь обрабатывают избытком сульфоамилхлорида. После перемешивания в течение ночи, реакцию гасят водой и экстрагируют EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-40% EtOAc/гексаны) для выхода соединения 120 (0,10 г) в виде пены белого цвета: ВЭЖХ: 4,12 мин; MS (ES) m/z 461 (MH⁺): ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 4,29-4,34 (м, 1H), 4,65-4,75 (м, 2H), 7,39-7,50 (м, 3H), 7,57-7,64 (м, 1H), 7,81-7,90 (м, 4H), 8,09 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,215 (д, 1H, J=2 Гц), 8,34 (с, 1H), 10,55 (с, 1H).



Пример 17. [(4-{1-(нафталин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонил}амино)нафталин-2-илкарбамоил]нафталин-1-илметил]фосфоновая кислота, соединение 8.

Раствор соединения 17а (10 г, 45,9 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляют к 10% Pd/C и гидрируют в течение 3,5 ч при 40-50 фунт./кв.дюйм. Смесь фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре, и полученный материал растирают в порошок EtOAc для выхода соединения 17b в виде неочищенного твердого вещества черного цвета. Соединение 17b (1,36 г, приблизительно 8,61 ммоль) растворяют в DMF (20 мл) и TEA (1,32 мл, 9,46 ммоль). К этому раствору добавляют 2-(трет-бутоксикарбонилоксиамино)-2-фенилацетонитрил, (BOC-ON) (2,33 г, 9,46 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 55°C в течение ночи. Раствор концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и фильтруют через пробку из силикагеля. Неочищенный продукт перемешивают с CH₂Cl₂ и фильтруют для выхода 0,18 г соединения 17с: ВЭЖХ: 2,68 мин; MS (ES) m/z 259 (MH⁺).

Раствор этилизонипекотамин, соединения 17d (2,04 г, 13,0 ммоль) и DIPEA (2,3 мл, 13,0 ммоль) в 10 мл CH₂Cl₂ обрабатывают 2-нафтоилхлоридом, соединением 17е (2,48 г, 13,0 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч смесь последовательно промывают 1н HCl (2 × 10 мл), насыщенным Na₂CO₃ (водн.) (2 × 10 мл) и рассолом (10 мл). Органическую фазу сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток растворяют в 1,4-диоксане (41 мл) и обрабатывают раствором LiOH·H₂O (1,63 г, 39 ммоль) в 5 мл воды. Через 2 ч реакционную смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре, и остаток подкисляют 1н HCl (водн.) и экстрагируют CH₂Cl₂ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывают рассолом (10 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода 3,57 г соединения 17g: ВЭЖХ: 2,77 мин; MS (ES) m/z 284 (MH⁺).

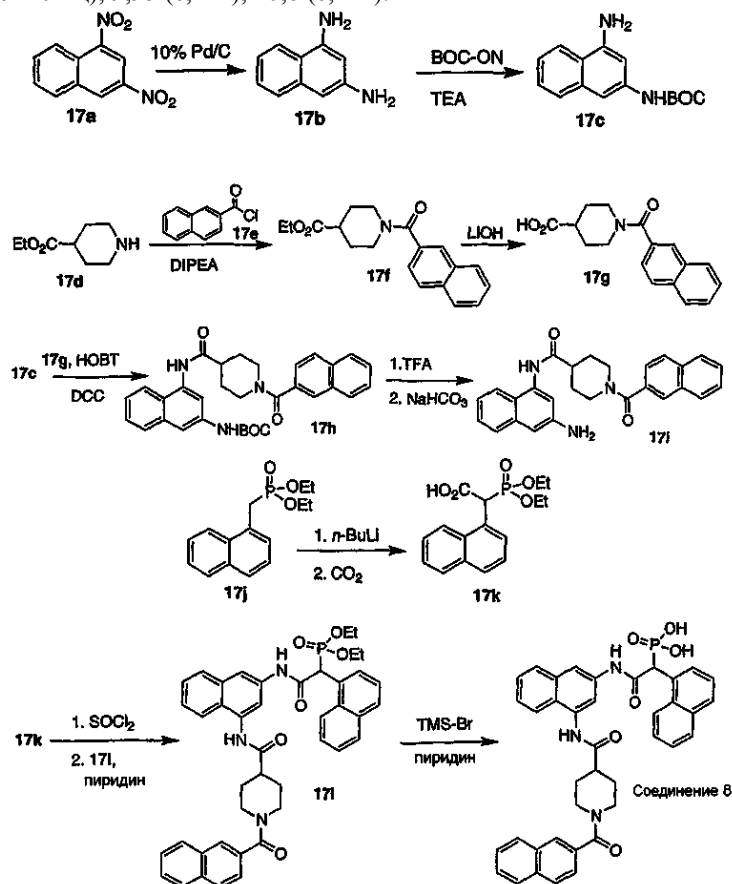
К раствору соединения 17с (0,18 г, 0,70 ммоль), соединения 17g (0,20 г, 0,70 ммоль) и НОВТ (0,094 г, 0,70 ммоль) в DMF (8 мл) добавляют DCC (0,14 г, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 6 дней. Смесь фильтруют, концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и остаток суспендируют в минимальном объеме CH₂Cl₂ и снова фильтруют. Прозрачный раствор промывают 1н KHSO₄ (водн.). Органическую фазу затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-

хроматографией (диоксид кремния, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) для получения соединения 17h (0,20 г, 0,382 ммоль). Раствор 17h в TFA (3 мл) перемешивают в течение 50 мин. Смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и остаток суспендируют в CH₂Cl₂, промывают насыщенным Na₂CO₃ (2×5 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода 0,17 г соединения 17i.

К 100 мл THF и 2,5 М n-BuLi (79,2 мл, 0,198 моль) при -78°C добавляют по каплям раствор соединения 17j (50 г, 0,18 моль). Через 30 мин через реакционный раствор барботируют CO₂ в течение 1 ч, после чего смесь нагревают до комнатной температуры. Охлажденную на ледяной бане смесь гасят избытком насыщенного Na₂CO₃ (водн.) и летучие растворители удаляют под пониженным давлением при комнатной температуре. Полученный раствор промывают Et₂O (3х), подкисляют 3н HCl (водн.) и экстрагируют EtOAc (4х). Объединенные органические экстракты промывают однократно водой, сушат (Na₂SO₄), фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода 32,59 г соединения 17k: ВЭЖХ: 3,06 мин; MS (ES) m/z 323 (MH⁺).

Соединение 17k (0,13 г, 0,40 ммоль) перемешивают с 1 мл тионилхлорида в течение 30 мин и смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток обрабатывают гексанами и снова концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток растворяют в THF (5 мл) при -78°C, обрабатывают раствором соединения 17i (0,17 г, 0,40 ммоль) в пиридине (3,5 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток собирают в CH₂Cl₂ (5 мл) и промывают последовательно 1н KHSO₄ (водн.), насыщенным Na₂CO₃ (водн.) (3×5 мл) и рассолом (5 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают препаративной пластиночной хроматографией (75% EtOAc/гексаны) для выхода 0,11 г соединения 17l: ВЭЖХ: 4,02 мин; MS (ES) m/z 728 (MH⁺).

Соединение 17l деэтилируют процедурой А для выхода соединения 8 (0,063 г): ВЭЖХ: 3,91 мин; MS (ES) m/z 424 {M-[COCH(1-Naph)] P(=O) (OH)₂}; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,6-2,2 (ушир. перекрывающиеся м, 4H), 2,7-3,3 (ушир. перекрывающиеся м, 3H), 3,6-4,0 (ушир. м, 1H), 4,45-4,75 (ушир. м, 1H), 5,32 (д, 1H, J=24 Гц), 7,39-7,60 (перекрывающиеся м, 8H), 7,7-9-8,0 (перекрывающиеся м, 9H), 8,24 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, J=7 Гц), 8,38 (д, 1H, J=10 Гц), 9,95 (с, 1H), 10,6 (с, 1H).



Пример 18. [(4-Хлорметил-1Н-индол-3-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 63.

К перемешанной смеси 95% гидрида натрия (0,35 г, 13,85 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляют раствор 4-хлориндола, соединения 18а (0,35 г, 6,59 ммоль) в THF (3 мл) и смесь перемешивают в течение

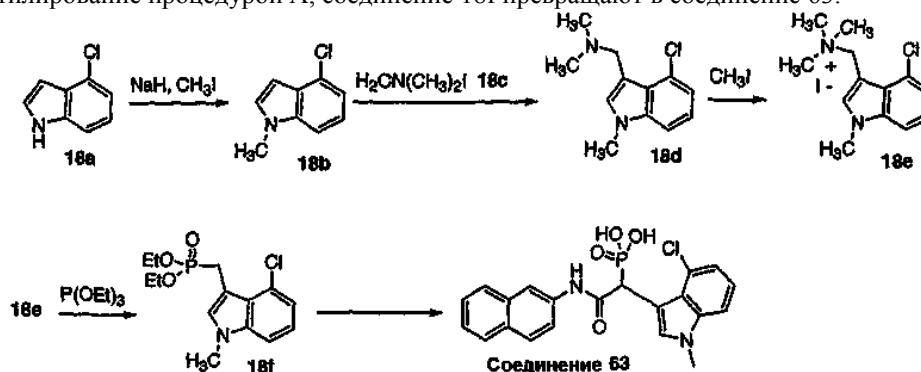
15 мин. Добавляют метилиодид (1,03 г, 7,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакцию гасят насыщенным NaHCO_3 (водн.), летучие вещества удаляют под пониженным давлением при комнатной температуре и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода 1,11 г соединения 18b: ВЭЖХ: 3,37 мин, 77%.

К перемешанной суспензии соединения 18b (1,09 г, 6,59 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют соединение 18c (1,58 г, 8,57 ммоль). После перемешивания в течение ночи твердое вещество собирают и промывают последовательно CH_2Cl_2 и Et_2O . Твердое вещество растворяют в 1н NaOH (водн.) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3x). Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4), фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода 0,95 г соединения 18d в виде прозрачного масла: ВЭЖХ: 1,18 мин, 97%; MS (ES) m/z 223 (MH^+).

К перемешанному раствору соединения 18b (0,944 г, 4,24 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляют метилиодид (0,66 г, 4,66 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, твердое вещество собирают фильтрацией и промывают последовательно EtOH и Et_2O для выхода 1,46 г соединения 18e в виде твердого вещества белого цвета: ВЭЖХ: 1,93 мин, 68%.

Смесь соединения 18e (1,0 г, 2,74 ммоль) в триэтилфосфите (8 мл) кипятят с обратным холодильником и концентрируют в глубоком вакууме при 90°C . Остаток растворяют в EtOAc , промывают H_2O , сушат (Na_2SO_4), фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) для выхода 0,82 г соединения 18f в виде масла; ВЭЖХ: 3,39 мин, MS (ES) m/z 316 (MH^+).

Используя процедуру, описанную в примере 1, для превращения соединения 1c в соединение 9, включая деэтирование процедурой А, соединение 18f превращают в соединение 63.



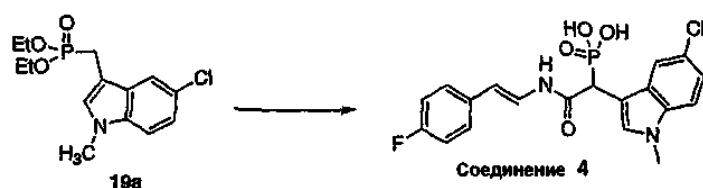
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 18, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH^+)	Соединение	MS (MH^+)
3	429	58	429
11	413	62	433 (MH^-)
13	471 (MH^-)	65	420
22	395	74	425
27	497	77	423
52	451 ($\text{M} + \text{Na}$)	116	396

Пример 19. {(5-хлор-1-метил-1H-индол-3-ил)-[2-(4-фторфенил)винилкарбамоил]метил} фосфоновая кислота, соединение 4.

Используя процедуру, описанную в примере 18, замещая 5-хлориндол на 4-хлориндол, получают соединение 19a.

Используя процедуру, описанную в примере 11, получают соединение 4%: ВЭЖХ: 3,60 мин, MS (ES) m/z 423 (MH^+).

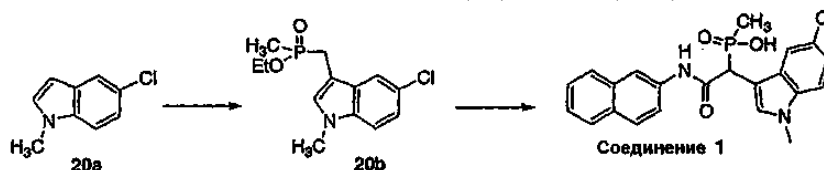


Пример 20. [(5-хлор-1-метил-1H-индол-3-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]метилфосфоновая кислота, соединение 1.

Используя процедуру, описанную в примере 18, замещая 5-хлориндол на 4-хлориндол, получают соединение 20a.

Используя процедуру, описанную в примере 18, замещая соединение 20а на соединение 18b, получают соединение 20b.

Используя процедуру, описанную в примере 1, с деэтированием процедурой А, соединение 20b превращают в соединение 1: ВЭЖХ: 3,77 мин, 97%; MS (ES) m/z 427 (MH⁺).



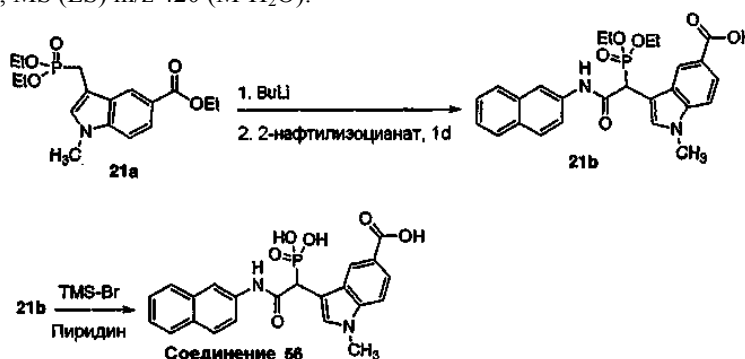
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 18, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
6	419 (MH ⁻)	7	439

Пример 21. [(5-карбокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 56.

Используя процедуру, описанную в примере 18, получают соединение 21а. К раствору 2,5M n-BuLi в гексанах (0,56 мл, 1,40 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C по каплям добавляют раствор соединения 21а (0,27 г, 0,79 ммоль) в THF (1 мл). После перемешивания в течение еще 45 мин к смеси по каплям добавляют соединение 1d (0,15 г, 0,87 ммоль) в THF (1,5 мл). После завершения добавления раствор перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь нагревают до комнатной температуры, добавляют избыток насыщенного NaHCO₃ (водн.) и твердое вещество собирают фильтрацией. Твердое вещество промывают (THF) и сушат на воздухе для выхода соединения 21b (0,12 г): ВЭЖХ: 3,77 мин.

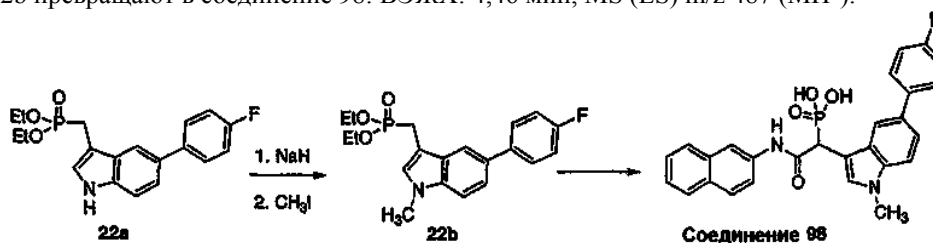
Соединение 21b (0,060 г, 0,12 ммоль) деэтилируют процедурой А для выхода соединения 56 (0,042 г): ВЭЖХ: 3,19 мин, MS (ES) m/z 420 (M-H₂O).



Пример 22. [[5-(4-Фторфенил)-1-метил-1H-индол-3-ил](нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 98.

Соединение 22а (0,27 г, 0,75 ммоль), полученное способом Synlett Ja. 1994, 93, метилируют, как описано в примере 18, для выхода 0,27 г соединения 22b: ВЭЖХ: 3,65 мин, 96,5%; MS (ES) m/z 362 (MH⁺).

Используя процедуру, описанную в примере 1, с последующим деэтированием процедуры А, соединение 22b превращают в соединении 98: ВЭЖХ: 4,46 мин, MS (ES) m/z 487 (MH⁺).



Пример 23. [(Нафталин-2-илкарбамоил)-(1-фенил-1H-индол-3-ил)метил]фосфоновая кислота, соединение 128.

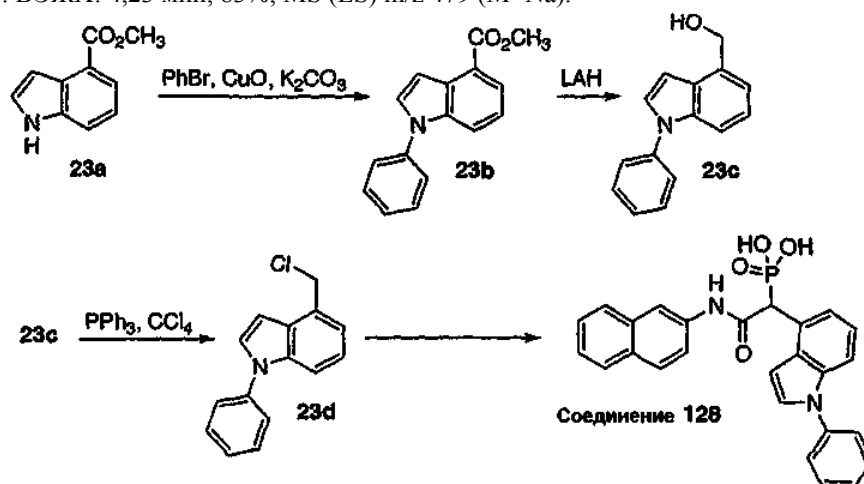
Смесь соединения 23а (5,0 г, 29 ммоль), оксида меди (II) (4,9 г, 63 ммоль), карбоната калия (5,0 г, 36 ммоль) и бромбензола (30 мл) кипятят в сосуде с обратным холодильником в течение 13 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют (дикалит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток растирают в порошок с гексанами для выхода 5,2 г соединения 23b в виде твердого вещества коричневого цвета: ВЭЖХ: 4,44 мин, 93%; MS (ES) m/z 252 (MH⁺).

К суспензии литийалюминийгидрида (1,0 г, 26 ммоль) в THF (30 мл) добавляют соединение 23b

(5,2 г, 20 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем реакцию гасят при 0°C влажным Na₂SO₄. Смесь разбавляют THF и фильтруют (дикалит). Фильтрат концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 25% EtOAc/гексаны) для выхода 2,7 г соединения 23с в виде твердого вещества белого цвета: ВЭЖХ: 3,62 мин, 99%; MS (ES) m/z 224 (MН⁺).

К раствору соединения 23с в DMF (15 мл) и CCl₄ (4 мл) при 0°C добавляют трифенилфосфин (3,4 г, 13 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре, растворяют в EtOAc и пропускают через короткую пробку из силикагеля (30% EtOAc/гексаны) для выхода 1,3 г соединения 23d: ВЭЖХ: 4,19 мин, 91%; MS (ES) m/z 513 (MН⁺).

Используя процедуру, описанную в примере 1, замещая соединение 23d соединением 1А, получают соединение 128: ВЭЖХ: 4,23 мин, 83%; MS (ES) m/z 479 (M+Na).



Пример 24. Метил{(нафталин-2-илкарбамоил)-[2-(4-фенилпиперидин-1-карбонил)бензо[*b*]тиофен-3-ил]метил}фосфиновая кислота, соединение 32.

Соединение 24а получают в соответствии с процедурой, описанной в JACS 1963, 6, 711-716 и JACS 1971, 93(12), 2897-2904.

К раствору 2,5М n-BuLi в гексанах (8,5 мл, 21,2 ммоль) в THF (33 мл) при -78°C по каплям добавляют раствор соединения 24а (3,52 г, 18,4 ммоль) в THF (33 мл). После перемешивания в течение еще 45 мин к смеси по каплям добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (4,14 г, 19,0 ммоль) в THF (33 мл). После завершения добавления раствору дают возможность достичь комнатной температуры, затем реакцию гасят 50 мл насыщенного NH₄Cl (водн.). Слои разделяют и водную часть экстрагируют EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-75% EtOAc/гексаны) для выхода 3,68 г соединения 24b: ВЭЖХ: 2,74 мин, 90%; MS (ES) m/z (MН⁺) = 292.

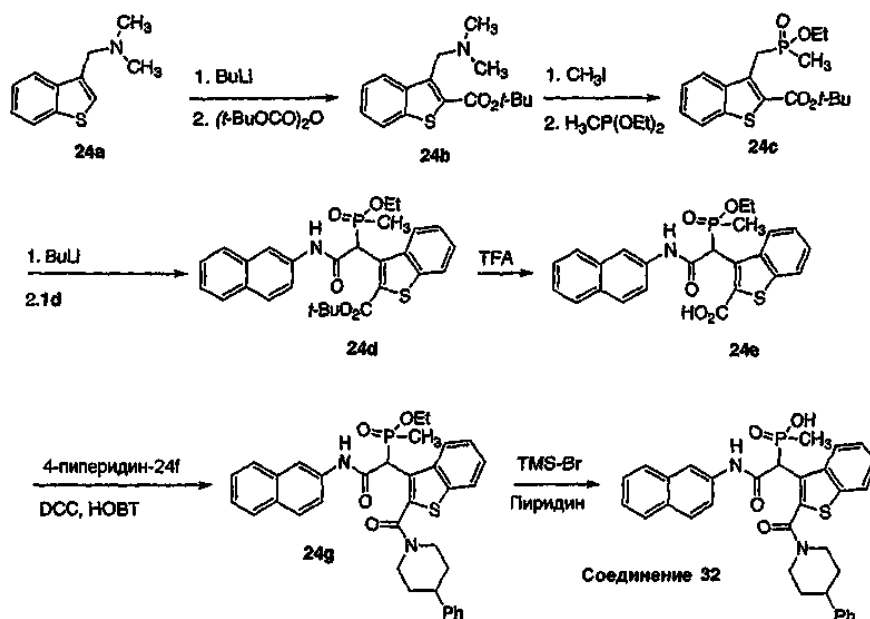
Используя процедуру, описанную в примере 18, замещая соединение 24b (3,68 г, 12,65 ммоль) на соединение 18d и диэтилметилфосфонит на триэтилфосфит, получают соединение 24с (3,36 г) % ВЭЖХ: 3,67 мин.

Используя процедуру, описанную в примере 1, с последующим деэтированием процедуры А, соединение 24с (3,36 г, 9,5 ммоль) превращают в соединение 24d (2,18 г): ВЭЖХ: 4,24 мин, MS (ES) m/z 524 (MН⁺).

К соединению 24d (2,18 г, 4,17 ммоль) добавляют 5 мл TFA. Через 50 мин смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре, и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-20% MeOH/EtOAc) для выхода 0,30 г соединения 24е: ВЭЖХ: 3,63 мин, 91%; MS (ES) m/z 468 (MН⁺).

К раствору соединения 24е (0,20 г, 0,43 ммоль), соединения 24f (0,07 г, 0,45 ммоль) и НОВТ (0,061 г, 0,45 ммоль) в DMF добавляют DCC (0,093 г, 0,45 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь фильтруют, остаток суспендируют в минимальном объеме CH₂Cl₂ и фильтруют. Фильтрат последовательно промывают 1н HCl (2х), 10% водным Na₂CO₃ и рассолом, затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-60% EtOAc/гепатан) для выхода 0,12 г соединения 24g: ВЭЖХ: 4,44 мин; MS (ES) m/z 611 (MН⁺).

Соединение 24g (0,12 г, 0,197 ммоль) деэтилируют процедурой А для получения соединения 32 (0,086 г): ВЭЖХ: 4,49 мин, 92%; MS (ES) m/z 583 (MН⁺).



Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 24, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

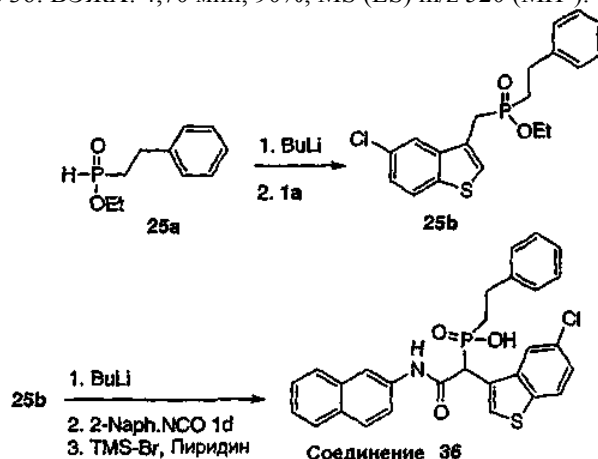
Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
38	611 (MH ⁺)	121	438 (MH ⁺)
44	640 (MH ⁺)	130	529
50	599 (MH ⁺)		

Пример 25. [(5-Хлорбензо[*b*]тиофен-3-ил)-(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фенетилфосфиновая кислота, соединение 36.

Соединение 25а получают в соответствии с процедурами, описанными в JACS 2002, 124, 9386-9387 и J.Organomet.Chem 2002, 643-644, 154-163.

К раствору соединения 25а (0,51 г, 2,58 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C добавляют раствор 2,5М n-BuLi в гексанах (1,29 мл, 3,22 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин по каплям добавляют раствор соединения 1а (0,225 г, 0,86 ммоль) в THF (7 мл). Через 35 мин реакцию гасят избытком насыщенного NH₄Cl (водн.) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x) и объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-30% EtOAc/гексаны) для выхода 0,070 г соединения 25b: ВЭЖХ: 3,93 мин, 88%; MS (ES) m/z 379 (MH⁺).

Используя процедуру, описанную в примере 1, с деэтированием процедуры А, соединение 25b превращают в соединение 36: ВЭЖХ: 4,70 мин, 90%; MS (ES) m/z 520 (MH⁺).



Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 25, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
34	488	48	534
39	578	51	548
40	582	53	562 (MH ⁻)
43	548 (MH ⁻)		

Пример 26. Сложный метиловый эфир 3-(2-нафталин-1-ил-2-фосфонацетиламино)нафталин-2-карбоновой кислоты, соединение 75.

Используя процедуру, описанную в примере 17, соединение 17k превращают в соединение 75: ВЭЖХ: 4,13 мин; MS (ES) m/z 450 (MH⁺).

Другие соединения настоящего изобретения могут быть получены специалистами, работающими в данной области, варьированием исходных веществ, реагентов и условий проведения способа. Используя процедуру примера 26, следующие соединения могут быть получены без дополнительной очистки.

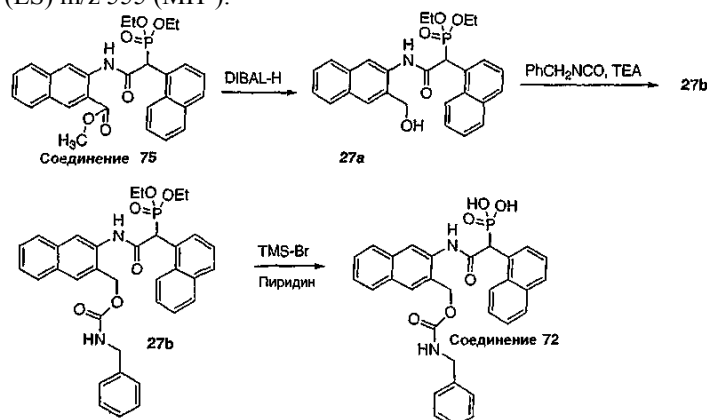
Соединение	MS (MH ⁺)
139	478

Пример 27. [(3-Бензилкарбамоилоксиметилнафталин-2-илкарбамоил)нафталин-1-илметил]фосфоно-вая кислота, соединение 72.

К суспензии соединения 75 (7,6 г, 15,03 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C по каплям добавляют 1M раствор гидрида диизобутилалюминия в толуоле (90 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, реакцию гасят насыщенным NH₄Cl (водн.) и экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты фильтруют (целит), промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (0-3% MeOH/CH₂Cl₂). Продукт перекристаллизируют из MeOH для выхода соединения 27a (1,85 г) в виде кристаллического твердого вещества: ВЭЖХ: 3,66 мин; MS (ES) m/z 478 (MH⁺).

К раствору соединения 27a (0,30 г, 0,63 ммоль) в THF (4 мл) добавляют триэтиламин (28 мкл, 0,20 ммоль) с последующим добавлением по каплям бензилизоцианата (0,084 г, 0,63 ммоль) в THF (2 мл). Колбу оборачивают фольгой и ее содержимое перемешивают при комнатной температуре в течение 96 ч. Добавляют дополнительный бензилизоцианат (0,042 г, 0,032 ммоль) и триэтиламин (60 мкл, 0,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение еще 48 ч. Смесь концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и остаток собирают в CH₂Cl₂ и промывают последовательно 1n KHSO₄ (водн.) (2x), рассолом, сушат (Na₂SO₄), затем фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) для выхода 0,22 г соединения 27b: ВЭЖХ: 4,19 мин, 95%; MS (ES) m/z 611 (MH⁺).

Соединение 27b (0,22 г, 0,36 ммоль) деэтилируют процедурой А для выхода соединения 72 (0,16 г): ВЭЖХ: 3,80 мин, MS (ES) m/z 555 (MH⁺).



Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 27, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
97	541	108	591
100	631 (MH ⁻)		

Пример 28. {3-(2-Бензилкарбамоилвинил)нафталин-2-илкарбамоил}нафталин-1-илметил} фосфоно-вая кислота, соединение 109.

Раствор соединения 27a (3,9 г, 8,1 ммоль) в CHCl₃ (50 мл) обрабатывают активированным MnO₂ (7,0 г,

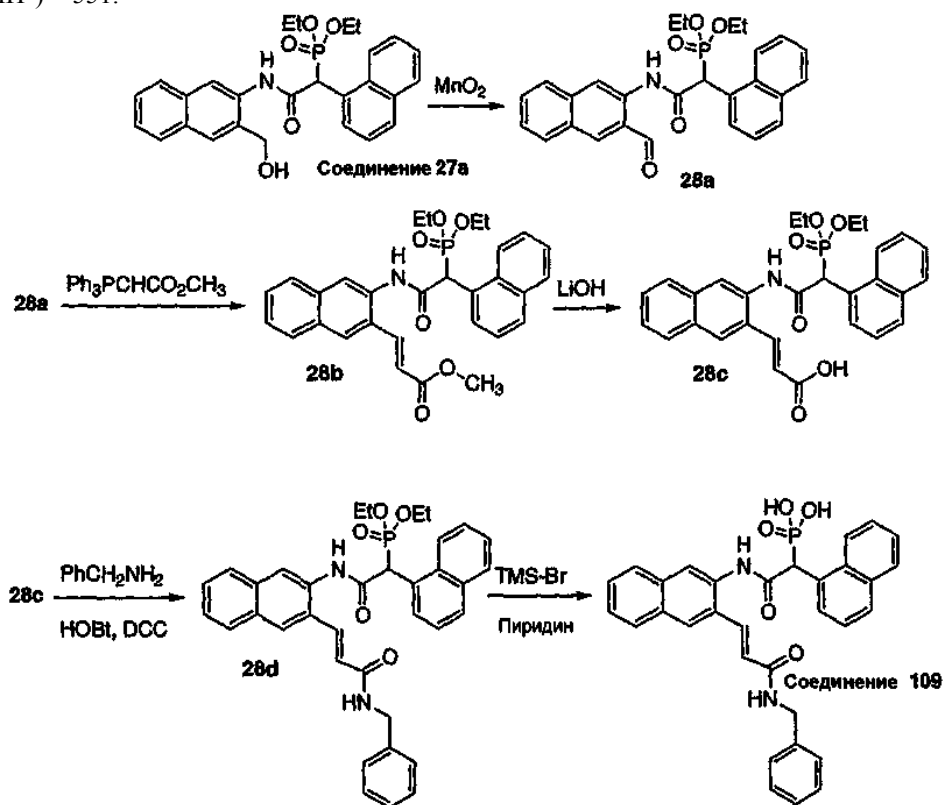
80 ммоль) и перемешивают в течение 48 ч. Смесь фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Осадок растирают в порошок Et₂O для получения 3 г соединения 28а в виде порошка желтого цвета: ВЭЖХ: 4,35 мин, MS (ES) m/z 476 (M⁺).

Раствор соединения 28а (1,0 г, 2,0 ммоль), ацетата метилтрифенилфосфоранилидена (1,5 г, 4,5 ммоль) и THF (25 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч, затем концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 5% MeOH/CH₂Cl₂) для получения 1,4 г соединения 28b: ВЭЖХ: 4,33 мин; MS (ES) m/z 531 (M⁺).

К раствору соединения 28b (1,0 г, 1,89 ммоль) в 3:1 диоксане-H₂O (20 мл) добавляют LiOH (0,18 г, 7,50 ммоль), и смесь перемешивают в течение 3 ч. Слои разделяют, и водный слой подкисляют 3н HCl и повторной экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄) и фильтруют. Фильтрат концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для получения 0,52 г соединения 28с в виде белой пены: ВЭЖХ: 3,89 мин; MS (ES) m/z 518 (M⁺).

Раствор соединения 28с (0,40 г), бензиламина (0,10 г, 0,93 ммоль) и HOBT (0,104 г, 0,77 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывают DCC (0,16 г, 0,77 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь перемешивают в течение 24 ч, затем фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток собирают в CH₂Cl₂ и промывают последовательно насыщенным NaHCO₃ (водн.), 1н KHSO₄ (водн.) и H₂O, затем сушат (Na₂SO₄) и фильтруют. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 5% MeOH/CH₂Cl₂) для выхода 0,22 г соединения 28d: MS (ES) m/z 607 (M⁺).

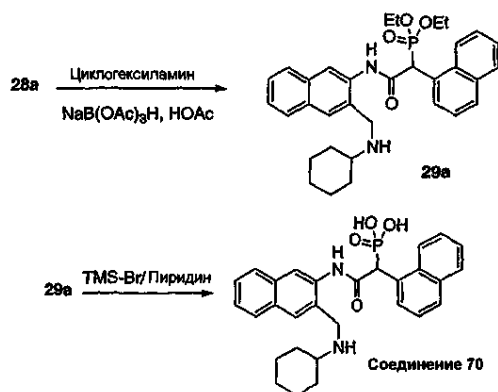
Соединение 28d дезилируют процедурой А для получения соединения 109: ВЭЖХ: 3,64 мин; MS (ES) m/z (M⁺) = 551.



Пример 29. [(3-Циклогексиламинометилнафталин-2-илкарбамоил)нафталин-1-илметил]фосфоновая кислота, соединение 70.

К перемешанному раствору соединения 28а (0,125 г, 0,263 ммоль) и циклогексиламина (0,031 г, 0,316 ммоль) в DCE (4 мл) добавляют NaB(OAc)₃H (0,111 г, 0,526 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,017 г, 0,316 ммоль) и смесь перемешивают в течение 48 ч. Реакционную смесь обрабатывают 3н NaOH и слои разделяют. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (3х) и объединенные органические экстракты промывают водой, сушат (Na₂SO₄), фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток обрабатывают 1н HCl (водн.) и твердое вещество собирают, промывают водой и сушат на воздухе. Продукт растворяют в CH₃CN, осаждают Et₂O и твердое вещество собирают и промывают Et₂O для выхода 0,084 г соединения 29а: ВЭЖХ: 3,27 мин; MS (ES) m/z 559 (M⁺).

Из соединения 29а (0,079 г) получают соединение 70 дезилированием процедурой А. Неочищенный продукт растворяют в 1:1 CH₂Cl₂/TFA и концентрируют. Остаток перемешивают с Et₂O и твердое вещество собирают и промывают Et₂O для выхода соединения 70 (0,046 г): ВЭЖХ: 2,91 мин; MS (ES) m/z 503 (M⁺).



Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 29, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
90	517	117	541
92	549	124	489
107	511	126	539
110	575 (M+Na)	133	507
112	667	142	525

Пример 30. {{3-({Метил-[1-(нафталин-2-карбонил)пиперидин-4-ил]амино}метил)нафталин-2-илкарбамоил}нафталин-1-илметил}фосфоновая кислота, соединение 102.

Используя процедуру примера 29, замещая (4-метиламинопиперидин-1-ил)нафталин-2-илметанон на циклогесиламин, получают соединение 102: ВЭЖХ: 3,12 мин; MS (ES) m/z 672 (MH⁺).

Пример 31. {{3-[(1-Бензоилпиперидин-4-иламино)метил]нафталин-2-илкарбамоил}нафталин-1-илметил}фосфоновая кислота, соединение 44.

Используя процедуру примера 29, замещая (4-аминопиперидин-1-ил)фенилметанон на циклогесиламин, получают соединение 44: ВЭЖХ: 2,84 мин; MS (ES) m/z 608 (MH⁺).

Пример 32. {{3-[4-(6-Хлор-2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)пиперидин-1-карбонил]нафталин-2-илкарбамоил}нафталин-1-илметил}фосфоновая кислота, соединение 60.

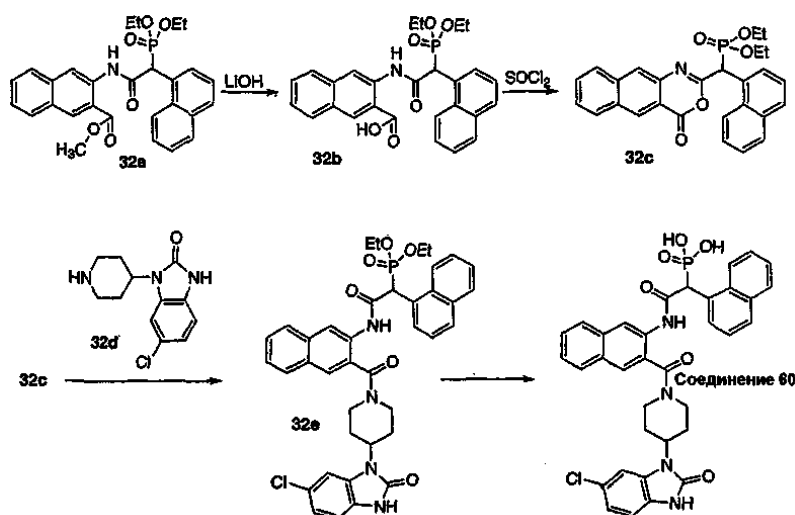
Используя процедуру примера 17, соединения 17к превращают в соединение 32а.

К суспензии соединения 32а (9,02 г, 17,9 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляют смесь LiOH·H₂O (2,25 г, 53,6 ммоль) в воде (25 мл). Смесь перемешивают в течение 4,5 ч, затем концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток фракционируют между 1н HCl и EtOAc и водную часть экстрагируют EtOAc (5х). Объединенные органические экстракты промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Твердое вещество суспендируют в MeOH, собирают, промывают MeOH и сушат в атмосфере азота в вакууме для выхода 6,87 г соединения 32b в виде белого порошка: ВЭЖХ: 3,99 мин.

Смесь соединения 32b (2,85 г, 9,79 ммоль) и избытка тионилхлорида перемешивают до тех пор, пока раствор не станет прозрачным. Раствор концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и остаток собирают в гексаны и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток перемешивают с CH₃CN и твердое вещество собирают и сушат в атмосфере азота в вакууме для выхода 2,45 г соединения 32c в виде порошка белого цвета: ВЭЖХ: 4,10 мин, 87%.

Смесь соединения 32c (0,31 г, 0,66 ммоль), соединения 32d (0,33 г, 1,311 ммоль; J.Med.Chem. 1987, 30(5), 814-819) в CH₃CN (15 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) для выхода 0,38 г соединения 32e: ВЭЖХ: 3,98 мин.

Соединение 32e (0,18 г, 0,25 ммоль) деэтилируют процедурой А для выхода соединения 60 (0,14 г): ВЭЖХ: 3,65 мин; MS (ES) m/z 669 (MH⁺).



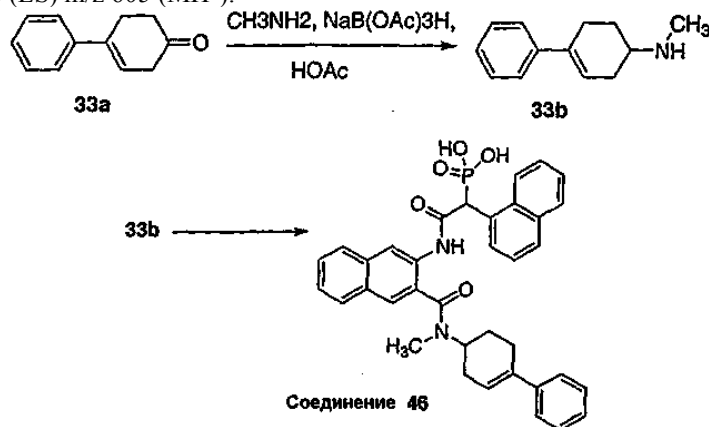
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 32, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MН ⁺)	Соединение	MS (MН ⁺)
54	593	101	579
73	566	103	629
83	618	104	649
87	565	111	539
91	517	113	636
93	635	115	613
100	620	131	565

Пример 33. ({3-[Метил-(4-фенилциклогекс-3-енил)карбамоил]нафталин-2-илкарбамоил}нафталин-1-илметил)фосфоновая кислота, соединение 46.

К перемешанному раствору соединения 33а (0,68 г, 3,96 ммоль; Syn. Comm. 1994, 24(6), 799-808) и 2 мл 2М раствора метиламина в THF (6 мл) добавляют триэтоксифосгидрид натрия (1,30 г, 5,94 ммоль) с последующим добавлением ледяной уксусной кислоты (0,24 г, 3,96 ммоль). После перемешивания в течение 2,5 ч смесь обрабатывают водой и экстрагируют CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют (целит) и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) для выхода 0,25 г соединения 33b в виде клейкого твердого вещества светло-коричневого цвета: ВЭЖХ: 1,91 мин; MS (ES) m/z 188 (MН⁺).

Используя процедуру, описанную в примере 32, соединение 33b превращают в соединение 46: ВЭЖХ: 3,97 мин; MS (ES) m/z 605 (MН⁺).



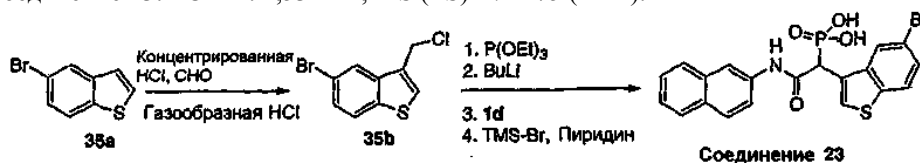
Пример 34. [(3-Бензилкарбамоилнафталин-2-илкарбамоил)нафталин-1-ил-метил]фосфоновая кислота, соединение 119.

Соединение 119 получают из соединения 32b посредством стандартного соединения BOP-Cl/TEA и деэтированием процедурой А: ВЭЖХ: 3,81 мин, 90%; MS (ES) m/z 525 (MН⁺).

Пример 35. [(5-Бромбензо[*b*]тиофен-3-ил)(нафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 23.

Соединение 35a (бромбензотиофен) получают способом, описанным J.Med.Chem. 1998, 41, 4486-4491. Соединение 35a (3,45 г, 16,2 ммоль) превращают в 3,68 г неочищенного соединения 35b способом, описанным в приведенной выше ссылке: ВЭЖХ: 4,14 мин, 53%.

Следуя процедуре примера 1 для превращения соединения 1c в соединение 9, соединение 35b превращают в соединение 23: ВЭЖХ: 4,53 мин, MS (ES) m/z 475 (MH⁺).



Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 35, получают следующие соединения без дальнейшей очистки.

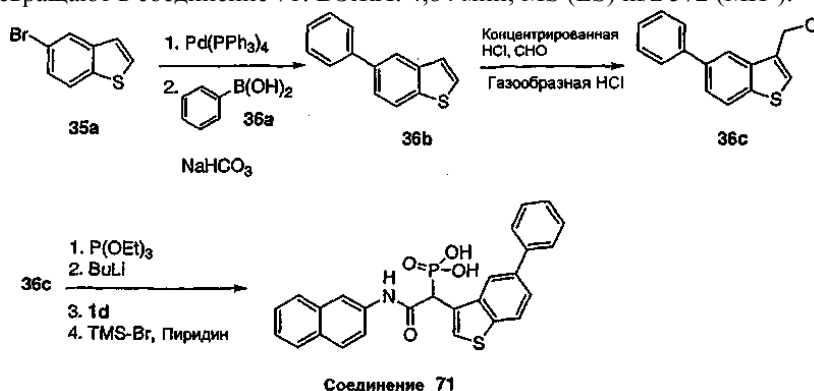
Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
5	412	76	474 (MH ⁺)
10	НЕТ (подтверждено ЯМР)	99	476/478
29	396 (MH ⁺)		

Пример 36. [(Нафталин-2-илкарбамоил)-(5-фенилбензо[b]тиофен-3-ил)метил]фосфоновая кислота, соединение 71.

В высушенную феном колбу в атмосфере Ar последовательно добавляют толуол (15 мл), соединение 35a (0,33 г, 0,91 ммоль) и затем тетраактрифенилфосфин Pd(O) (0,053 г, 0,046 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин смесь обрабатывают раствором фенилборной кислоты, соединения 36a (0,17 г, 1,36 ммоль) в EtOH (5 мл) с последующей обработкой насыщенным NaHCO₃ (зодн.) (7,5 мл). После кипячения с обратным холодильником в течение 4 ч смесь охлаждают при комнатной температуре и обрабатывают рассолом (15 мл). Слои разделяют, и водную часть экстрагируют EtOAc (3x), и объединенные органические экстракты промывают последовательно 0,1 н NaOH (водн.) (3x), рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) для выхода 0,27 г соединения 36b: ВЭЖХ: 3,91 мин, 95%; MS (ES) m/z 361 (MH⁺).

Следуя процедуре примера 35 для превращения соединения 35a в соединение 35b, соединение 36b превращают в соединение 36c.

Следуя процедуре примера 1 с процедурой А для превращения соединения 1c в соединение 9, соединение 36c превращают в соединение 71: ВЭЖХ: 4,84 мин; MS (ES) m/z 572 (MH⁺).



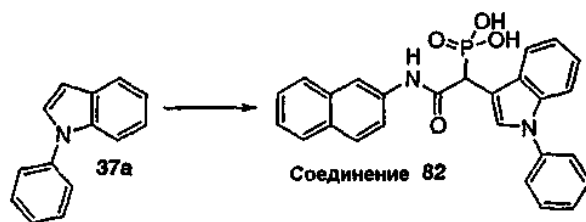
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 36, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)
143	623 (M+pyr) ⁺

Пример 37. [(Нафталин-2-илкарбамоил)-(1-фенил-1H-индол-3-ил)метил]фосфоновая кислота, соединение 82.

N-фенилиндол, соединение 37a, получают процедурой, описанной в JOC 2001, 66(23), 7729-7737.

Используя процедуру, описанную в примере 18, замещая соединение 37a соединением 18b, получают соединение 82: ВЭЖХ: 4,04 мин; MS (ES) m/z 457 (MH⁺).

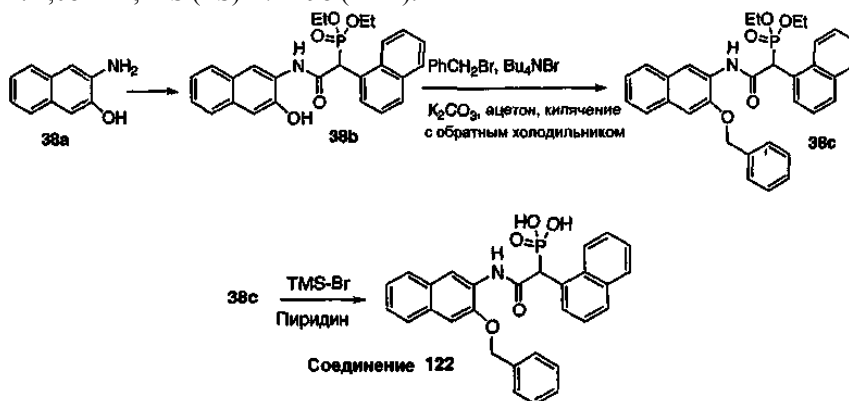


Пример 38. [(3-Бензилоксинафталин-2-илкарбамоил)нафталин-1-ил-метил]фосфоновая кислота, соединение 122.

Используя процедуру, описанную в примере 17, замещая соединение 38а (0,30 г, 1,89 ммоль) соединением 17i, получают соединение 38b (0,38 г): ВЭЖХ: 3,85 мин, 95%; MS (ES) m/z 464 (MH⁺).

Используя способ, описанный в JACS 1998, 110(14), 4789, соединение 38b (0,22 г, 0,48 ммоль) превращают в соединение 38с (0,16 г): ВЭЖХ: 4,43 мин, 98%.

Соединение 38с (0,14 г, 0,25 ммоль) деэтилируют процедурой А для получения соединения 122 (0,114 г): ВЭЖХ: 4,08 мин, MS (ES) m/z 498 (MH⁺).



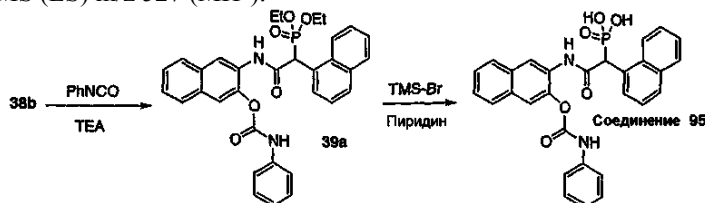
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 38, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)	Соединение	MS (MH ⁺)
108	408	123	480
121	524		

Пример 39. [Нафталин-1-ил(3-фенилкарбамоилоксинафталин-2-илкарбамоил)метил]фосфоновая кислота, соединение 95.

Используя процедуру, описанную в примере 27, замещая соединение 38b (0,19 г, 0,41 ммоль) соединением 27а и фенилизотиоцианат бензилизотиоцианатом, получают соединение 39а (0,18 г): ВЭЖХ: 4,30 мин, 95%; MS (ES) m/z 583 (MH⁺).

Соединение 39а (0,18 г, 0,31 ммоль) деэтилируют процедурой А для получения соединения 95 (0,12 г): ВЭЖХ: 4,16 мин; MS (ES) m/z 527 (MH⁺).



Пример 40. [(3-{[1-(Нафталин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонил]амино}нафталин-2-илкарбамоил)нафталин-1-илметил]фосфоновая кислота, соединение 141.

Соединение 40а синтезируют способом, описанным в JACS 1993, 115(4), 1321-1329.

Используя процедуру, описанную в примере 17, замещая соединение 40а (0,80 г, 3,11 ммоль) соединением 17с, получают соединение 40b (0,53 г): ВЭЖХ: 4,20 мин.

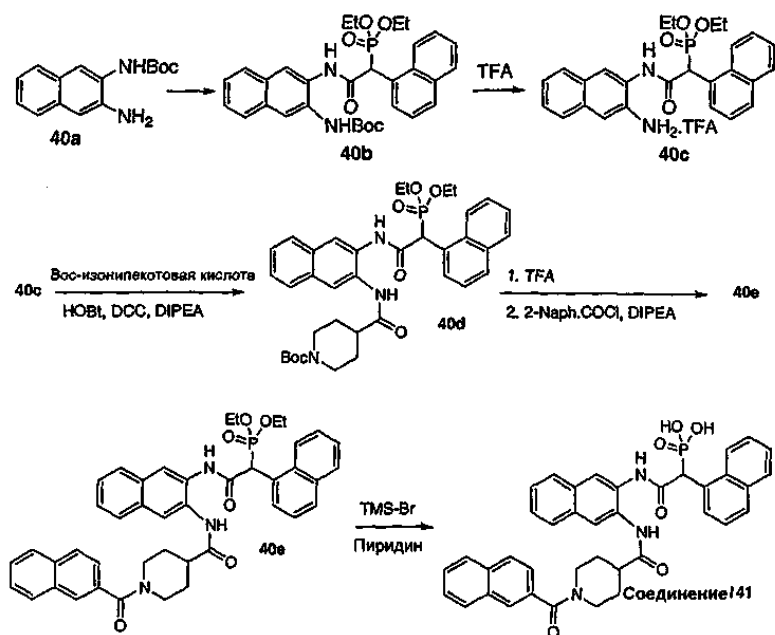
Соединение 40b (0,28 г, 0,50 ммоль) растворяют в TFA (1 мл) и дают возможность постоять в течение 30 мин. Раствор концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода 0,47 г соединения 40с в виде 4,2 г сольвата TFA: ВЭЖХ: 3,40 мин; MS (ES) m/z 463 (MH⁺).

К раствору соединения 40с (0,47 г), диизопропиламина (0,37 мл, 2,1 ммоль), НОВt (0,068 г, 0,50 ммоль) и Вос-изоникотиновой кислоты (0,115 г, 0,50 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют DCC (0,103 г, 0,50 ммоль). После перемешивания в течение 72 ч, смесь разбавляют CH₂Cl₂ и фильтруют. Фильтрат промывают последовательно 1N KHSO₄, насыщенным NaHCO₃ (водн.) и рассолом, затем сушат (Na₂SO₄),

фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре. Остаток кристаллизуют из CH_3CN для выхода 0,14 г соединения 40d в виде твердого вещества белого цвета: ВЭЖХ: 4,08 мин; MS (ES) m/z 674 (MH^+).

Соединение 40d (0,14 г, 0,21 ммоль) перемешивают с TFA (1 мл) в течение 45 мин, затем концентрируют. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 (5 мл), содержащем DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоль). К смеси добавляют 2-нафтоилхлорид (0,04 г, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин. Смесь промывают последовательно 1н KHSO_4 (водн.), насыщенным NaHCO_3 (водн.) и рассолом, затем сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре для выхода 0,15 г соединения 40e в виде твердого вещества белого цвета: ВЭЖХ: 4,01 мин.

Соединение 40e деэтилируют процедурой А для выхода соединения 141: ВЭЖХ: 3,75 мин; MS (ES) m/z 672 (MH^+).



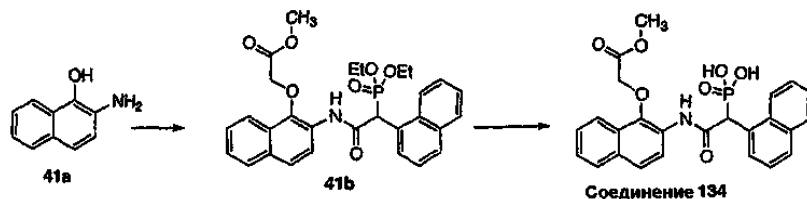
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 40, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH^+)
132	407

Пример 41. Сложный метиловый эфир [2-(2-нафталин-1-ил-2-фосфоацетиламино)нафталин-1-илокси]уксусной кислоты, соединение 134.

Используя процедуру, описанную в примере 38, для превращения соединения 38a в 38c, замещая метилбромид на бензилбромид, проводят взаимодействие соединения 41a для получения соединения 41b.

Соединение 41b деэтилируют процедурой А для выхода соединения 134: ВЭЖХ: 4,23 мин; MS (ES) m/z 498 (MH^+).

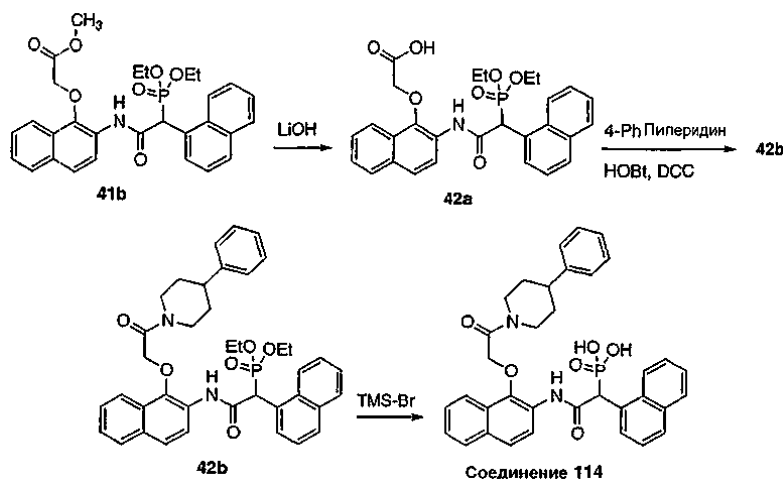


Пример 42. (Нафталин-1-ил-{1-[2-оксо-2-(4-фенилпиперидин-1-ил)этокси]нафталин-2-илкарбамоил}метил)фосфовая кислота, соединение 114.

Используя процедуру примера 32 для омыления соединения 32a в 32b, соединение 41b (1,01 г, 1,89 ммоль) превращают в соединение 42a (1,12 г): ВЭЖХ: 3,78 мин; MS (ES) m/z 522 (MH^+).

Используя процедуру, описанную в примере 24, замещая соединение 42a (0,25 г, 0,48 ммоль) на соединение 24e, получают соединение 42b (0,27 г): ВЭЖХ: 4,54 мин, 97%; MS (ES) m/z 665 (MH^+).

Соединение 42b (0,15 г, 0,23 ммоль) деэтилируют процедурой А для получения соединения 114 (0,096 г): ВЭЖХ: 4,19 мин; MS (ES) m/z 609 (MH^+).

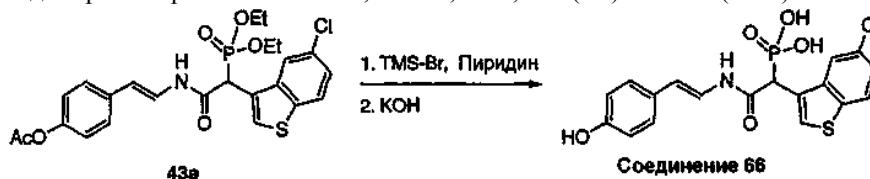


Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 40, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)
130	583

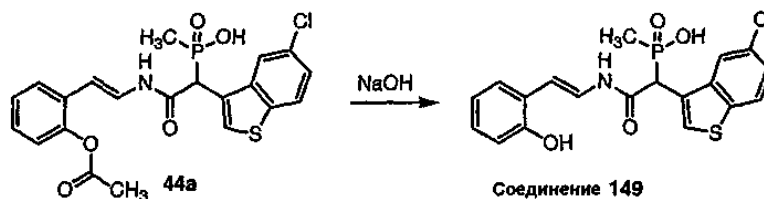
Пример 43. (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(4-гидроксифенил)винилкарбамоил]метил} фосфовая кислота, соединение 66.

Соединение 43а (0,100 г, 0,192 ммоль) получают как в примере 11, деэтилируют процедурой А, и неочищенный продукт растворяют в 5 мл метанола и обрабатывают 0,210 г КОН. Смесь перемешивают в течение 7,5 ч, затем подкисляют 1н НСl (водн.), концентрируют под пониженным давлением при комнатной температуре и очищают ВЭЖХ в обращенной фазе (12-90% MeCN/H₂O) для выхода 0,014 г соединения 66 в виде серого порошка: ВЭЖХ: 3,04 мин; 77%; MS (ES) m/z 422 (MH⁺).



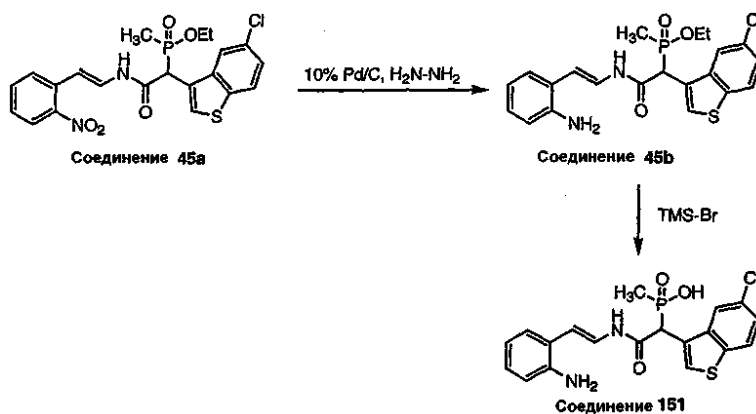
Пример 44. (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(2-гидроксифенил)винилкарбамоил]метил} метилфосфиновая кислота, соединение 149.

Раствор соединения 44а (0,29 г, 0,63 ммоль), полученного в соответствии с примером 6, в 15 мл метанола, содержащего 5 мл 1н NaOH (водн.), перемешивают в течение 25 мин. Раствор концентрируют под пониженным давлением и остаток суспендируют в 1н НСl (водн.) и перемешивают в течение 1 ч. Твердое вещество собирают, промывают последовательно 1н НСl и водой, затем сушат в токе азота для выхода 0,23 г соединения 149 в виде порошка бледно-желтого цвета: ВЭЖХ: 3,71 мин; MS (ES) m/z 422 (MH⁺).



Пример 45. (E)-[[2-(2-аминофенил)винилкарбамоил]-(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил]метилфосфиновая кислота, соединение 151.

Соединение 45а (полученное в соответствии с примером 6) превращают в соединение 45b способом примера 10. Соединение 45b деэтилируют в соответствии с процедурой А, и очищают растиранием в порошок 1н НСl (водн.) для выхода соединения 151: ВЭЖХ: 2,78 мин; MS (ES) m/z 421 (MH⁺).

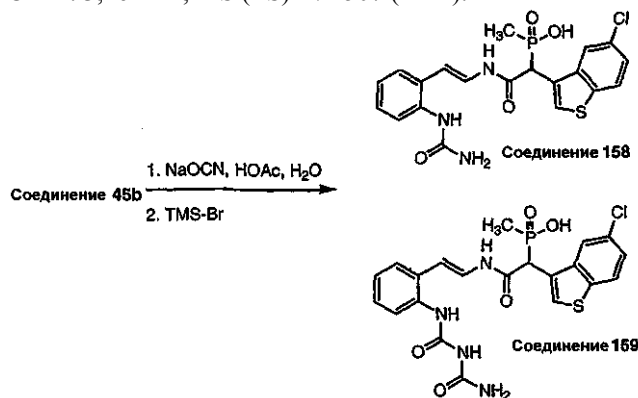


Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 45, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)
172	421.

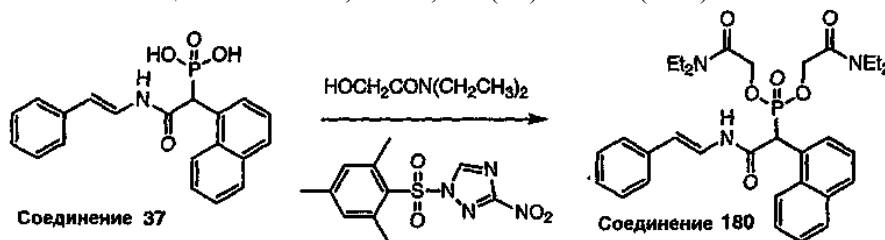
Пример 46. (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)[2-(2-уреидофенил)винилкарбамоил]метил}метилфосфиновая кислота, соединение 158.

К суспензии соединения 45b (0,14 г, 0,31 ммоль), уксусной кислоты (0,4 мл) и воды (1,6 мл) добавляют пятикратный избыток циантата натрия. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч, и неочищенный продукт собирают, промывают водой, сушат в потоке N₂ и дестилируют процедурой А. Продукт подвергают ВЭЖХ в обращенной фазе (25-90% MeCN/H₂O) для выхода 0,026 г соединения 158 в виде порошка белого цвета: ВЭЖХ: 3,22 мин; MS (ES) m/z 464 (MH⁺) и 0,037 г соединения 159 в виде порошка белого цвета: ВЭЖХ: 3,46 мин; MS (ES) m/z 507 (MH⁺).



Пример 47. Сложный бис-диэтилкарбамоилметилловый эфир (E)-(стирилкарбамоил)нафталин-1-ил-метил фосфоновой кислоты, соединение 180.

К раствору соединения 37 (0,21 г, 0,53 ммоль) и N,N-диэтил-2-гидроксиацетамида (0,15 г, 1,17 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляют 1-(мезитилен-2-сульфонил)-3-нитро-1,2,4-триазол (MSNT; 0,47 г, 1,59 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрируют под пониженным давлением и остаток собирают в EtOAc. Раствор промывают последовательно 1н KHSO₄ (водн.), насыщенным NaHCO₃ (водн.) и рассолом, затем сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-30% ацетона/гептана) для выхода 0,07 г соединения 180 в виде твердого вещества желтого цвета: ВЭЖХ: 3,88 мин; MS (ES) m/z 594 (MH⁺).



Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 47, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)
179	510
181	656

Пример 48. (E)-2-(стирилкарбамоил-нафталин)-1-ил-[1,3,2]диоксафосфоринан-2-оксид, соединение 178.

Используя процедуру, описанную в примере 47, соединение 37 (0,10 г, 0,27 ммоль), 1,3-пропандиол (0,02 г, 0,27 ммоль) и MSNT (0,48 г, 1,62 ммоль) в пиридине (5 мл), получают 0,01 г соединения 178 в виде белого порошка: ВЭЖХ: 3,52 мин; MS (ES) m/z 408 (MH⁺).

Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 48, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)
173	436

Пример 49. Сложный диэтилкарбамоилметилловый эфир (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(3,4-дифторофенил)винилкарбамоил]метил}метилфосфиновой кислоты, соединение 185.

Используя процедуру, описанную в примере 47, соединение 17 (0,25 г, 0,57 ммоль), N,N-диэтил-2-гидроксиацетамид (0,37 г, 2,86 ммоль) и MSNT (0,25 г, 0,86 ммоль) в пиридине (5 мл), получают 0,14 г соединения 185 в виде порошка белого цвета (смесь ~3:1 диастереомеров). ВЭЖХ: 4,03 мин (24%), 4,11 мин (76%); MS (ES) m/z 555 (MH⁺).

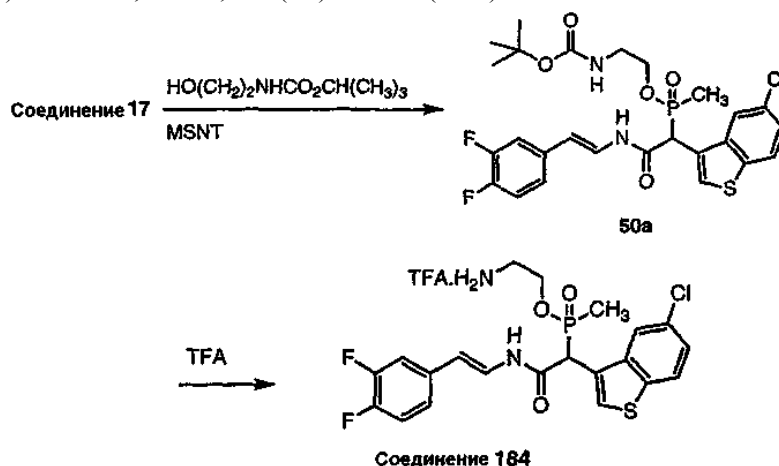
Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 48, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)	Diastereomer ratio
183	513	1:1

Пример 50. Сложный 2-аминоэтиловый эфир (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(3,4-дифторофенил)винилкарбамоил]метил}метилфосфиновой кислоты, соединение 184.

Используя процедуру, описанную в примере 47, соединение 17 (0,27 г, 0,61 ммоль), N-Вос-этаноламин (0,1 г, 0,67 ммоль) и MSNT (0,54 г, 1,83 ммоль) в пиридине (5 мл), получают 0,27 г соединения 50a в виде порошка белого цвета (смесь ~2:1 диастереомеров). ВЭЖХ: 4,17 мин (22%), 4,20 мин (46%); MS (ES) m/z 585 (MH⁺).

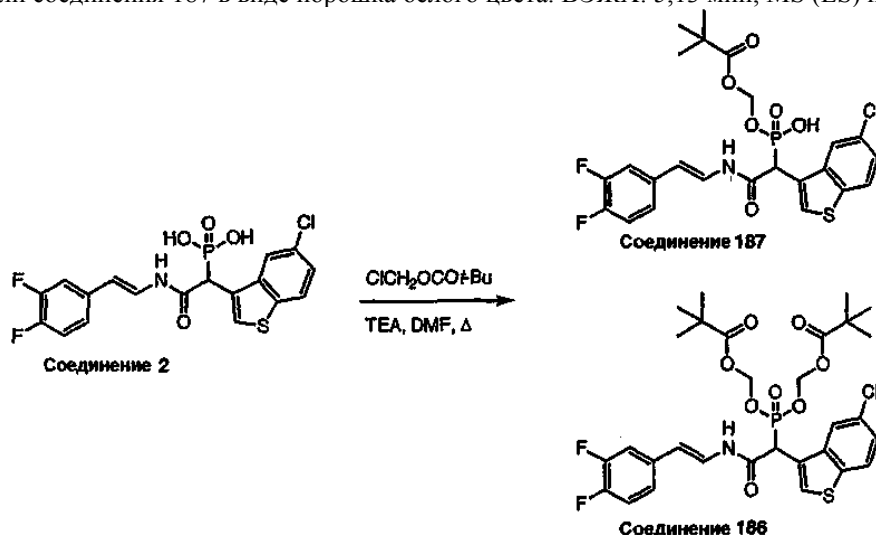
Раствор соединения 50a (0,27 г, 0,46 ммоль) в 3 мл TFA перемешивают в течение 30 мин, затем концентрируют под пониженным давлением. Остаток очищают ВЭЖХ в обращенной фазе (30-90% MeCN/H₂O) для получения 0,12 г соединения 184 в виде белого порошка (соль TFA; смесь ~1:1 диастереомеров по ¹H ЯМР). ВЭЖХ: 3,17 мин; MS (ES) m/z 485 (MH⁺).



Пример 51. Сложный эфир (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(3,4-дифторофенил)винилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты бис-(трет-бутилкарбонилосиметила), соединение 186, и сложный эфир (E)-{(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(3,4-дифторофенил)винилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты (трет-бутилкарбонилосиметила), соединение 187.

Раствор соединения 2 (0,25 г, 0,56 ммоль), триэтиламина (0,31 мл, 2,24 ммоль) и хлорметилпиволаата (0,32 мл, 2,24 г) в DMF (2 мл) нагревают при 60°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют под пониженным давлением. Смесь неочищенного продукта подвергают ВЭЖХ в обращенной фазе (37,5-90% MeCN/H₂O) для выхода 0,035 г соединения 186 в виде порошка белого цвета. ВЭЖХ: 4,77 мин; MS (ES) m/z 672 (MH⁺) и 0,16 г соединения 187, которое превращают в его трометаминную соль обработкой раствора в метаноле соединения 185 1 эквивалентом трис-(гидроксиметил)метиламина. Смесь концентрируют под пониженным давлением для получения троме-

таминовой соли соединения 187 в виде порошка белого цвета. ВЭЖХ: 5,13 мин; MS (ES) m/z 558 (MH⁺).



Другие соединения по настоящему изобретению специалисты в данной области могут получить варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий. Используя процедуру примера 51, получают следующие соединения без дальнейшей очистки:

Соединение	MS (MH ⁺)
188	670
190	514 (MH)
191	670

Используя процедуру примера 51 и замещая соединение 37 соединением 2, получают следующие соединения:

Соединение	MS (MH ⁺)
174	438 (MH)
175	512
176	466 (MH)
177	482

Используя процедуру примера 51 и замещая соединение 17 соединением 2, получают следующие соединения:

Соединение	MS (MH ⁺)	Diastereomer ratio
182	556	3:2

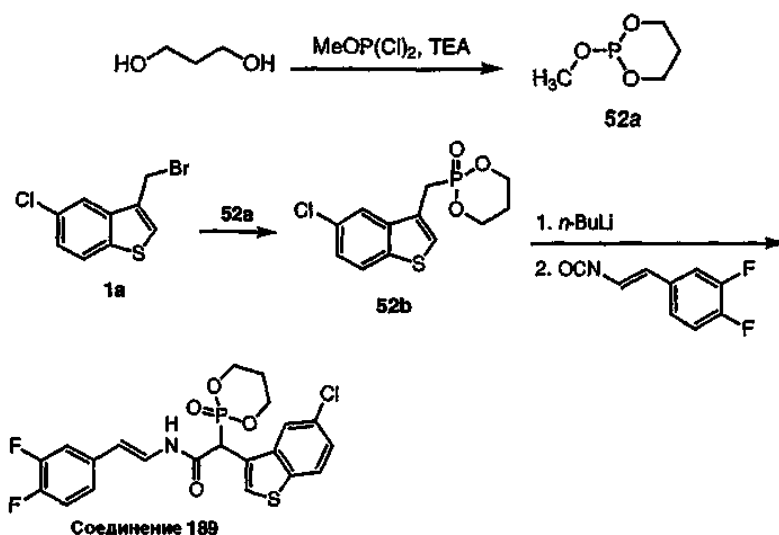
Следующие соединения специалисты в данной области могут получить использованием примера 6 с последующим использованием примера 51 и варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий: соединения 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322 и 323.

Следующие соединения специалисты в данной области могут получить использованием примера 11 с последующим использованием примера 51 и варьированием используемых исходных веществ, реагента (реагентов) и условий: соединения 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354 и 355.

Пример 52. (E)-2-[(5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)-[2-(3,4-дифторофенил)винилкарбоимил]метил]-1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид, соединение 189.

Раствор соединения 1a (1,75 г, 6,69 ммоль) и соединения 52a (полученного в соответствии с JASC 1969, 91(24), 6838-6841; 1,36 г, 10,04 ммоль) в толуоле (15 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрируют под пониженным давлением и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния; 0-30% ацетона/гептана) для получения 1,0 г соединения 52b в виде вязкого масла: ВЭЖХ: 3,03 мин; MS (ES) m/z 303 (MH⁺).

Из соединения 52b (0,51 г, 1,69 ммоль) получают 0,28 г соединения 189 процедурой примера 1: ВЭЖХ: 3,96 мин; MS (ES) m/z 484 (MH⁺).



Следующие соединения специалисты в данной области могут получить, используя пример 52 и варьируя используемыми исходными веществами, реагентом (реагентами) и условиями: соединения 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346 и 347.

Примеры биологических экспериментов

Возможность использования соединений по настоящему изобретению в качестве ингибитора серин-протеазы и, в частности, в качестве ингибитора химазы, который можно применять для лечения воспалительных или опосредованных серин-протеазой расстройств, можно определить в соответствии с описанной здесь процедурой.

Пример 1. Анализы катализируемого ферментом гидролиза.

Величины скорости катализируемого ферментом гидролиза измеряют спектрофотометрически, используя химазу кожи человека (Cortex Biochem), хромогенный субстрат (Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNa) (Bachem) в водном буфере (450 мМ Tris, 1800 мМ NaCl, pH 8,0) и считывающее устройство микропланшет (Molecular Devices). Эксперименты по определению IC_{50} проводят фиксацией фермента и концентраций субстрата (10 мМ фермента, 0,7 мМ субстрата) и варьированием концентрации ингибитора. Изменения спектральной поглощательной способности контролируют, используя программное обеспечение Softmax (Molecular Devices), после добавления фермента с присутствующим ингибитором и без него при 37°C в течение 30 мин. Процентное ингибирование рассчитывают сравнением наклонов кривых исходной реакции образцов без ингибитора и с ингибитором. Величины IC_{50} определяют, используя четырехпараметрическую логистическую модель подгонки. Термин "NT" указывает на соединение, которое не испытывалось.

В табл. VI сведены результаты анализа ингибирования химазы для соединений по настоящему изобретению:

Таблица VI

Соединение	IC ₅₀ (мкМ) Химазы	N	Соединение	IC ₅₀ (мкМ) Химазы	N
1	0.010 ± 0	2	84	1.750 ± 0.285	2
2	0.011 ± 0	2	85	1.800 ± 1.200	2
3	0.013 ± 0.007	2	86	1.900 ± 0.400	2
4	0.016 ± 0.005	2	87	2.036	1
5	0.019 ± 0.005	2	88	2.040 ± 0.190	3
6	0.020 ± 0	2	89	2.100 ± 0.200	2
7	0.021 ± 0.004	2	90	2.153	1
8	0.021 ± 0.010	4	91	2.320	1
9	0.029 ± 0.009	2	92	2.400	1
10	0.029 ± 0.010	3	93	2.703	1
11	0.037 ± 0.010	2	94	2.755	1
12	0.038 ± 0.013	6	95	2.800	1
13	0.040 ± 0.020	3	96	2.800	1
14	0.050 ± 0.010	2	97	2.882 ± 0.899	2
15	0.052 ± 0.015	3	98	2.900	1
16	0.055 ± 0.005	2	99	2.963 ± 1.180	2
17	0.058 ± 0.012	7	100	3.001 ± 1.431	3
18	0.060 ± 0.020	3	101	3.115	1
19	0.066 ± 0.010	6	102	3.450	1
20	0.080 ± 0.004	2	103	3.627	1
21	0.080 ± 0.020	2	104	3.879 ± 2.414	3
22	0.090 ± 0.028	4	105	4.100	1
23	0.100 ± 0.030	3	106	4.300	1
24	0.100 ± 0.033	3	107	4.300 ± 0.030	2
25	0.109 ± 0.030	3	108	4.338	1
26	0.120 ± 0.030	4	109	4.400	1
27	0.130 ± 0.020	2	110	4.451	1
28	0.160 ± 0.004	2	111	4.617	1
29	0.166 ± 0.012	2	112	4.735 ± 1.655	5
30	0.170 ± 0.010	2	113	4.803 ± 1.688	2
31	0.190	1	114	4.899 ± 1.339	2
32	0.210 ± 0.010	2	115	5.362	1
33	0.210 ± 0.690	2	116	5.400	1

Соединение	IC ₅₀ (мкМ) Химазы	N	Соединение	IC ₅₀ (мкМ) Химазы	N
34	0.220 ± 0.010	2	117	5.624 ± 1.074	2
35	0.235 ± 0.045	2	118	5.720 ± 0.013	2
36	0.240 ± 0.010	2	119	5.800	1
37	0.250 ± 0.120	7	120	5.860 ± 1.080	5
38	0.284 ± 0.108	2	121	5.900	1
39	0.310 ± 0.040	2	122	5.944 ± 1.688	2
40	0.320 ± 0.140	2	123	6.600	1
41	0.330 ± 0.020	2	124	6.700	1
42	0.340 ± 0.130	4	125	6.700	1
43	0.350 ± 0.070	2	126	7.000	1
44	0.350 ± 0.220	2	127	7.000 ± 1.100	2
45	0.371 ± 0.110	2	128	7.300	1
46	0.388 ± 0.116	2	129	7.400	1
47	0.410 ± 0.100	2	130	7.436 ± 3.734	2
48	0.421 ± 0.151	2	131	7.681	1
49	0.430 ± 0.090	2	132	7.900	1
50	0.430 ± 0.150	4	133	8.083 ± 3.153	4
51	0.460 ± 0.060	2	134	8.110 ± 4.753	2
52	0.480 ± 0.180	2	135	8.300	1
53	0.490 ± 0.160	2	136	8.630 ± 0.810	2
54	0.510 ± 0.124	3	137	8.665	1
55	0.520 ± 0.510	2	138	8.700	1
56	0.606 ± 0.130	2	139	8.800	1
57	0.609	1	140	9.200 ± 0.730	6
58	0.630 ± 0.130	4	141	9.500	1
59	0.635	1	142	9.538 ± 4.204	2
60	0.663	1	143	9.800	1
61	0.710	1	144	1.26 ± 0.29	2
62	0.820 ± 0.500	3	145	0.035 ± 0.02	2

Соединение	IC ₅₀ (мкМ) Химазы	N	Соединение	IC ₅₀ (мкМ) Химазы	N
63	0.830 ± 0.180	4	146	0.11 ± 0	2
64	0.830 ± 0.080	2	147	1.44 ± 0.48	2
65	0.840 ± 0.190	3	148	0.23 ± 0.04	2
66	0.868 ± 0.130	6	149	0.043 ± 0	2
67	0.920 ± 0.250	4	150	0.091 ± 0.02	2
68	0.920 ± 0.530	2	151	0.40 ± 0.12	2
69	0.930 ± 0.0950	2	152	0.13 ± 0.03	2
70	0.930 ± 0.070	2	153	0.06 ± 0.01	2
71	1.000 ± 0.300	5	154	0.036 ± 0.05	2
72	1.300 ± 0.610	2	155	0.34 ± 0.04	2
73	1.352 ± 0.168	3	156	0.036 ± 0.01	2
74	1.390 ± 0.554	2	157	11.0 ± 1.2	2
75	1.400 ± 0.600	3	158	6.0 ± 1.9	2
76	1.430 ± 0.451	2	159	3.0 ± 0.19	2
77	1.480 ± 0.450	2	160	0.065 ± 0.02	2
78	1.500 ± 0.430	2	161	0.0035 ± 0	2
79	1.600	1	162	0.0090 ± 0	2
80	1.650 ± 0.680	2	163	0.017 ± 0	2
81	1.700 ± 0.210	6	164	0.10 ± 0.02	2
82	1.700 ± 0.410	2	165	0.078 ± 0.03	2
83	1.723	1	166	0.0387 ± 0.02	2
			167	0.017 ± 0.04	2
			168	0.0059 ± 0.01	2
			169	0.042 ± 0	2
			170	0.0031 ± 0	2
			171	0.025 ± 0.01	2
			172	0.041 ± 0.02	2
			199	0.0018 ± 0	2

Пример 2. Антиастматические эффекты на модели астмы у овец.

Эффективность соединения 17 для лечения астмы оценивали на установленной модели астматической реакции, вызванной антигеном *Ascaris suum*, у бодрствующих овец Pulmonary Pharmacology, 1989, 2, 33-40).

Протокол эксперимента.

Исходные (BSL) кривые зависимости реакции от дозы аэрозоля карбохола получали по анамнестическим контрольным реакциям перед антигенной стимуляцией. Получали исходные величины удельного легочного сопротивления (ER_L), овцам затем вводили определенное количество (мг) испытуемого соединения в виде ингаляционного аэрозоля или в виде пероральной дозы в определенное время перед антигенной стимуляцией. Проводили измерения SR_L после введения препарата, и затем у овец проводили стимуляцию антигеном *Ascaris suum*. Измерения SR_L проводили сразу после антигенной стимуляции, ежедневно с 1-6-го ч после антигенной стимуляции и через полчаса с 6,5-8 ч после антигенной стимуляции. Измерения SR_L проводили через 24 ч после антигенной стимуляции и в последующем через 24 ч после антигенной стимуляции карбохолом для измерения гиперреактивности дыхательных путей.

Соединение 17 вводили в виде аэрозоля в количестве 4,5 мг/дозу (приблизительно 0,1 мг/кг/дозу на основании массы овцы 45 кг), дважды/день (BID) в течение трех последовательных дней, с последующим введением дозы на 4-й день, за 0,5 ч до антигенной стимуляции. Стимуляцию антигеном *Ascaris suum* проводили в нулевую точку времени.

Соединение 17 вводили в виде перорального раствора в количестве 15 мг/кг/дозу, дважды/день (BID) в течение трех последовательных дней, с последующим введением дозы на 4-й день, за 2 ч до антигенной стимуляции. Стимуляцию антигеном *Ascaris suum* проводили в нулевую точку времени.

На фиг. 1 показано, что после введения аэрозоля ранняя реакция дыхательных путей (0-2 ч после антигенной стимуляции) не изменялась, и что поздняя реакция дыхательных путей (через 6-8 ч после антигенной стимуляции) полностью блокировалась (n=2 овцы/группу).

Фиг. 2 показывает, что гиперреактивность дыхательных путей замедленного типа, измеренная через 24 ч после антигенной стимуляции, по данным измерения с использованием провокационной пробы с карбахолом также полностью блокировалась соединением после введения аэрозоля.

Фиг. 3 показывает, что после перорального введения ранняя реакция дыхательных путей (0-2 ч после антигенной стимуляции) не изменялась и что поздняя реакция дыхательных путей (через 6-8 ч после антигенной стимуляции) полностью блокировалась (n=2 овцы/группу).

Фиг. 4 показывает, что гиперреактивность дыхательных путей замедленного типа, измеренная через 24 ч после антигенной стимуляции, по данным измерения с использованием провокационной пробы с карбахолом также полностью блокировалась соединением после перорального введения.

Пример 3. Фармакокинетический анализ для оценки процедурного обзора возможности перорального всасывания.

Самцы крыс Sprague Dawley с массой тела 250-300 г голодали в течение ночи, и затем им через ротовую полость вводили соединение в дозе 15 мг/кг. Соединения включали в состав 20% гидрокси-бета-циклодекстран.

Образцы крови (0,5 мл) собирали в литиевые гепаринизированные пробирки через 0,5, 1,0 и 2,0 ч после введения дозы посредством пункции глазничной пазухи. Образцы крови центрифугировали при 2000 об/мин в течение примерно 3 мин для удаления клеток, затем приблизительно 200 мкл надосадочной жидкости переносили в чистый флакончик, замораживали и помещали на сухой лед и доставляли в аналитические лаборатории SFBC Analytical Labs, Inc. для анализа.

Образцы плазмы готовили следующим образом. 200 мкл ацетонитрила, содержащего 1 мкМ внутреннего стандарта, добавляли к 100 мкл плазмы для осаждения белков. Образцы центрифугировали при 5000 g в течение 5 мин, и надосадочную жидкость удаляли для анализа LC-MS (жидкостной хроматографией-масс-спектрометрией). Добавляли 200 мкл воды для доведения концентрации растворителя образца и предотвращения расщепления пика. Калибровочные стандарты получали добавлением соответствующих объемов маточного раствора непосредственно в плазму и обрабатывали идентично образцам взятой плазмы. Калибровочные стандарты получали в диапазоне от 0,1 до 10 мкМ для количественного анализа. Анализ LC-MS выполняли с использованием выявления MRM (множественного мониторинга реакции) характерных ионов для каждого перспективного препарата и внутреннего стандарта.

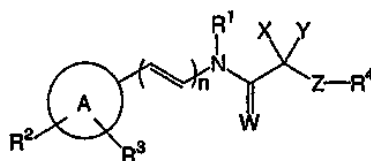
Данные ПК (N=2)

Соединение	C _{max} (мкМ) через 2 часа	Соединение	C _{max} (мкМ) через 2 часа
173	0.1 ± 0.02	183	0.1 ± 0.01
174	0.56 ± 0.36	184	0.1 ± 0.05
175	0.2 ± 0.03	185	2.1 ± 0.23
176	0.3 ± 0.04	186	20.1 ± 3.5
177	2.0 ± 1.1	187	21.4 ± 11
178	4.1 ± 0.28	188	0.1 ± 0.05
179	< 0.1 ± 0.0	189	21.1 ± 2.3
180	< 0.1 ± 0.0	190	2.3 ± 0.55
181	0.2 ± 0.05 (C _{max} через 30 мин)	191	19 (N = 1)
182	11.8 ± 3.26		

Хотя в предыдущем описании речь идет о принципах настоящего изобретения с примерами, представленными с целью иллюстрации, следует понимать, что осуществление изобретения охватывает все обычные вариации, приспособления и/или модификации как входящие в объем следующей формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄алкила;

А выбрано из группы, состоящей из арила, гетероарила, бензоконденсированного гетероцикла, циклопропила, n равно 0 и один из R² или R³ представляет собой фенил и бензоконденсированный циклоалкил, и кольцо А необязательно замещено R² и R³;

R² представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁₋₆алкила,

C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, метокси, C_{2-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, галогена, гидрокси и нитро; кроме того, R^2 представляет необязательно оксо, когда кольцо А представляет собой гетероарил- или бензоконденсированный гетероцикл; и где любой содержащий арил заместитель R^2 необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкилтио, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, галогена, гидрокси и нитро;

и где любые из указанных выше содержащих C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкокси заместителей R^2 необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-NR^{11}R^{12}$, арила, гетероарила, одного-трех галогенов и гидрокси; где R^{11} и R^{12} независимо представляют собой водород; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси или $-NR^{15}R^{16}$ или арилом;

R^{15} и R^{16} независимо представляют собой заместители, выбранные из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и арила, и указанные R^{15} и R^{16} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

R^3 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, $-OCF_3$, $-OCH_2(C_{2-6})$ алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, $-NHC(=O)Cu$, $-N(C_{1-6})алкилC(=O)Cu$, $-(NC(O=O))_2NH_2$, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ циклоалкила, $-C(=O)N(C_{1-6})алкилциклоалкила$, $-C(=O)NHCu$, $-C(=O)N(C_{1-6})алкилCu$, $-C(=O)Cu$, $-OC(=O)C_{1-6}$ алкила, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)O$ арила, $-C(=O)O$ гетероарила, $-CO_2H$, уреидо, галогена, гидрокси, нитро, циано, арила, гетероарила, гетероарилокси и арилокси;

где любые из указанных выше содержащих C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси заместителей R^3 необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^{21}R^{22}$, $-NH(циклоалкила)$, $-N(C_{1-6})алкил(циклоалкила)$, $-NHCu$, $-N(C_{1-6})алкилCu$, арила, гетероарила, гидрокси, галогена, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси и $-C(=O)Cu$;

где указанные R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} представляют собой заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и арила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила или $-N(C_{1-6})$ диалкила; и R^{17} и R^{18} , R^{19} и R^{20} , R^{21} и R^{22} , R^{23} и R^{24} и R^{25} и R^{26} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

Su представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил $C(=O)C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкил $C(=O)C_{1-6}$ алкокси, C_{1-6} алкил $C(=O)$ арила, $-C(=O)(C_{1-6})$ алкила, $-C(=O)(C_{1-6})$ алкокси, $-C(=O)$ арила, $-SO_2$ арила, арила, гетероарила и гетероцикла; где арильная часть любого содержащего арил заместителя Su необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, (C_{1-6}) алкокси, C_{1-6} алкилтио, галогена, гидрокси, $-NH_2$, $NH(C_{1-6})$ алкила и $-N(C_{1-6})$ диалкила и где гетероцикл необязательно замещен арилом, 1-3 атомами галогена или 1-3 оксозаместителями; и гетероцикл является необязательно спиро-конденсированным с указанным Su ;

и где C_{1-6} алкенильные и C_{1-6} алкинильные заместители R^3 необязательно замещены арилом или $-C(=O)NR^{27}R^{28}$, где указанные R^{27} и R^{28} независимо представляют собой водород; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6})$ алкилом) или $-N(C_{1-6})$ диалкилом; или арил; и R^{27} и R^{28} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

где арильные, гетероарильные и циклоалкильные заместители R^3 необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^{14} ;

где R^{14} представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкилтио, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкил, $-N(C_{1-6})$ диалкил, арил, гетероарил, арилокси, гетероарилокси, галоген, гидрокси или нитро;

и любой из указанных выше содержащих C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси заместителей R^{14} необязательно замещен на концевом атоме углерода заместителем, выбранным из $-NR^{29}R^{30}$, арила, гетероарила, 1-3 атомов галогена или гидрокси; где R^{29} и R^{30} независимо представляют собой водород; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6})$ алкилом) или $-N(C_{1-6})$ диалкилом; или арил; и R^{29} и R^{30} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

$n=0$ или 1;

W представляет собой O или S ;

X представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

Y независимо выбран из группы, состоящей SO_3H и $P(=O)OR^5R^6$;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ алкилом, $-N(C_{1-6})$ диалкилом, 1,3-диоксолан-2-илом, C_{1-6} алкилкарбонилокси, C_{1-6} алкоксикарбонилокси, C_{1-6} алкилкарбонилтио, (C_{1-6}) алкиламинокарбониллом, ди (C_{1-6}) алкиламинокарбониллом, 1-3 галогенами, или гидрокси; и арил необязательно замещен C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{2-6} алкенилом, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкилом, $-N(C_{1-6})$ диалкилом, арилом, гетероарилом, арилокси, гетероарилокси, галогеном,

гидрокси или нитро;

альтернативно, когда R^6 представляет собой C_{1-8} алкокси, R^5 и R^6 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 5-8-членного моноциклического кольца;

при условии, что R^5 отличается от C_{1-6} алкила, замещенного ди(C_{1-6})алкиламинокарбонилем, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой OH и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R^5 отличается от C_{1-6} алкила, замещенного C_{1-6} алкилкарбонилтио, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой CH_3 и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{2-8} алкенила, гетероарила, арила и гидрокси; C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкокси и C_{2-8} алкенил необязательно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, арила, гетероциклила, гетероарила, NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, C_{1-6} алкилкарбонилокси, C_{1-6} алкилкарбонилтио, C_{1-6} алкоксикарбонилокси, (C_{1-6})алкиламинокарбонила, ди(C_{1-6})алкиламинокарбонила, 1-3 атомов галогена и гидрокси; и когда R^6 представляет собой C_{1-8} алкил, указанный C_{1-8} алкил необязательно замещен 1-4 дополнительными атомами галогена, так что 1-3 атома галогена представляют собой необязательно хлор, а 1-7 атомов галогена представляют собой необязательно фтор;

где гетероарильные и арильные заместители R^6 необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкилтио, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, галогена, гидрокси и нитро;

Z представляет собой 7-15-членную моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из арила, гетероарила, бензоконденсированного гетероциклила или бензоконденсированного циклоалкила, необязательно замещенного R^4 ;

R^4 представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкилтио, арил(C_{1-6})алкила, арил(C_{2-6})алкенила, галогена, $-C(=O)Cu$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, арила, $-CO_2H$, оксо и циано; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил и C_{1-6} алкокси необязательно замещены $-NR^{33}R^{34}$, арилом, гетероарилом, циклоалкилом, 1-3 атомами галогена или гидрокси; и каждый из арила и гетероарила необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкилтио, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, арилокси, гетероарилокси, 1-3 атомов галогена, гидрокси и нитро;

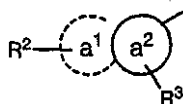
где указанные R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} представляют собой заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и арила, где алкил необязательно замещен гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6})$ алкилом или $-N(C_{1-6})$ диалкилом; и R^{31} с R^{32} и R^{33} с R^{34} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой водород.

3. Соединение по п.1, где \textcircled{A} независимо выбрано из группы, состоящей из арила, гетероарила и бензоконденсированного гетероциклила, необязательно замещенных R^2 и R^3 .

4. Соединение по п.1, где \textcircled{A} представляет собой бициклическую систему формулы



где часть a^1 указанного a^1a^2 необязательно замещена R^2 , а часть a^2 необязательно замещена R^3 .

5. Соединение по п.4, где a^2 представляет собой ароматическое кольцо.

6. Соединение по п.1, где кольцевая система \textcircled{A} выбрана из группы, состоящей из нафтила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила, дигидронафтила, инданила, тетралинила и бензодиоксолила, когда $n=0$; и А выбрана из фенила, пиридин-2-ила и пиридин-3-ила, когда $n=1$.

7. Соединение по п.1, где кольцевая система \textcircled{A} выбрана из нафтила и бензотиазолила, когда $n=0$; и А выбрана из фенила, пиридин-2-ила и пиридин-3-ила, когда $n=1$.

8. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, метокси, C_{2-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, арила, гетероарила, галогена, гидрокси и нитро; где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкокси необязательно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-NR^{11}R^{12}$, арила, гетероарила, одного-трех галогенов и гидрокси.

9. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой заместитель, независимо выбранный из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, метокси, C_{2-4} алкокси, гидрокси, галогена и $-NH_2$.

10. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой C_{1-4} алкил, галоген или $-NH_2$.

11. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкокси, $-OCH_2(C_{2-6})$ алкенила, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкила, $-N(C_{1-6})$ диалкила, $-NHC(=O)Cu$, $-N(C_{1-6})C(=O)Cu$, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ циклоалкила, $-C(=O)N(C_{1-6})$ алкилциклоалкила, $-C(=O)NHCu$, $-C(=O)N(C_{1-6})$ алкилциклоалкила, $-C(=O)Cu$, $-OC(=O)NR^{19}R^{20}$, галогена, гидрокси, нитро, циано, арила и арилокси; где алкил и алкокси необязательно

замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^{21}R^{22}$, $-NH$ циклоалкила, $-N(C_{1-6}\text{алкил})(\text{циклоалкила})$, $-NHCu$, $-N(C_{1-6}\text{алкил})Cu$, арила, гетероарила, галогена, $-C(=O)NR^{23}R^{24}$, $-OC(=O)NR^{25}R^{26}$, $-C(=O)(C_{1-4}\text{алкокси})$ и $-C(=O)Cu$; где алкенил необязательно замещен на концевом углеороде арилом и $-C(=O)NR^{27}R^{28}$; и где арил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^{14} .

12. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из $C_{1-6}\text{алкила}$, $C_{1-6}\text{алкокси}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cu$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ циклоалкила, $-C(=O)N(C_{1-6}\text{алкил})\text{циклоалкила}$, галогена и арила; где алкил и алкокси необязательно замещены на концевом атоме углерода 1-3 атомами фтора, $-NH_2$, $-NHCu$ или $-N(C_{1-4}\text{алкил})Cu$; и где арил и циклоалкил необязательно замещены группой, независимо выбранной из R^{14} .

13. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой 1-2 заместителя, независимо выбранных из трифторметила, $C_{1-4}\text{алкокси}$, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора, $-NH_2$, $-NHC(=O)Cu$ или галогеном.

14. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой $-NHC(=O)Cu$, а Cu представляет собой пипериданил, где указанный пипериданил замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкил}C(=O)C_{1-4}\text{алкила}$, $-C_{1-4}\text{алкил}C(=O)C_{1-4}\text{алкокси}$, $C_{1-4}\text{алкил}C(=O)\text{арила}$, $-C(=O)(C_{1-4})\text{алкила}$, $-C(=O)(C_{1-4})\text{алкокси}$, $-C(=O)\text{арила}$, $-SO_2\text{арила}$, арила, гетероарила и гетероциклила; где арил и арильная часть $C_{1-4}\text{алкил}C(=O)\text{арила}$, $-C(=O)\text{арила}$ и $-SO_2\text{арила}$ необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-6}\text{алкокси}$, галогена, гидрокси, $-NH_2$, $NH(C_{1-6})\text{алкила}$ и $-N(C_{1-4})\text{диалкила}$, и где гетероциклил необязательно замещен арилом, 1-3 атомами галогена или одним оксо заместителем.

15. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой трифторметил, 1-2 атома фтора, хлор-, метокси, трифторметокси или NH_2 ; кроме того, когда A представляет собой нафтил и $n=0$, R^3 представляет собой $(4-\{[1-(\text{нафталин-2-карбонил})\text{пиперадин-4-илкарбонил}] \text{амино}\} \text{нафталин})-2\text{-ил}$.

16. Соединение по п.1, где X представляет собой $C_{1-3}\text{алкил}$.

17. Соединение по п.1, где X представляет собой водород.

18. Соединение по п.1, где Y представляет собой $P(=O)OR^5R^6$.

19. Соединение по п.1, где R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1-3}\text{алкила}$, необязательно замещенного NH_2 , $-NH(C_{1-6})\text{алкилом}$, $-N(C_{1-6})\text{диалкилом}$, $C_{1-6}\text{алкилкарбонилокси}$, $C_{1-6}\text{алкоксикарбонилокси}$, $C_{1-6}\text{алкилкарбонилтио}$, $(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$, $\text{ди}(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$, 1-3 галогенами или гидрокси; и арила, необязательно замещенного $C_{1-6}\text{алкилом}$, $C_{1-6}\text{алкокси}$, $C_{1-6}\text{алкилтио}$, $C_{2-6}\text{алкенилом}$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})\text{алкилом}$, $-N(C_{1-6})\text{диалкилом}$, арилом, гетероарилом, арилокси, гетероарилокси, галогеном, гидрокси или нитро; альтернативно, когда R^6 представляет собой $C_{1-8}\text{алкокси}$, R^5 и R^6 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 5-8-членного моноциклического кольца;

и при условии, что R^5 отличается от $C_{1-3}\text{алкила}$, замещенного $\text{ди}(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$, когда кольцевая система A представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой OH и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R^5 отличается от $C_{1-6}\text{алкила}$, замещенного $C_{1-6}\text{алкилкарбонилтио}$, когда кольцевая система A представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой CH_3 и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил.

20. Соединение по п.1, где R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; $C_{1-3}\text{алкила}$, необязательно замещенного $C_{1-6}\text{алкилкарбонилокси}$, $C_{1-6}\text{алкоксикарбонилокси}$, $C_{1-6}\text{алкилкарбонилтио}$, $(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$, $\text{ди}(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$, 1-3 галогенами или гидроксильной группой и арилом; альтернативно, когда R^6 представляет собой $C_{1-8}\text{алкокси}$, R^5 и R^6 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 6-7-членного моноциклического кольца;

и при условии, что когда R^5 представляет собой $C_{1-3}\text{алкил}$, замещенный или $\text{ди}(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$ или $C_{1-6}\text{алкилкарбонилтио}$, то кольцевая система A отличается от 3,4-дифторфенила, когда $n=1$ и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил.

21. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой водород или $C_{1-3}\text{алкил}$, необязательно замещенный $C_{1-6}\text{алкилкарбонилокси}$, $C_{1-6}\text{алкоксикарбонилокси}$, $C_{1-6}\text{алкилкарбонилтио}$, $(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$ или $\text{ди}(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$; и альтернативно, когда R^6 представляет собой $C_{1-8}\text{алкокси}$, R^5 и R^6 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 6-членного моноциклического кольца;

и при условии, что R^5 отличается от $C_{1-3}\text{алкила}$, замещенного $\text{ди}(C_{1-6})\text{алкиламинокарбонил}$, когда кольцевая система A представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой OH и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R^5 отличается от $C_{1-3}\text{алкила}$, замещенного $C_{1-6}\text{алкиламинокарбонилтио}$, когда кольцевая система A представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой CH_3 и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил.

22. Соединение по п.1, где R^6 выбран из группы, состоящей из $C_{1-8}\text{алкила}$, $C_{1-8}\text{алкокси}$, $C_{2-8}\text{алкенила}$, гетероарила, арила и гидрокси; где алкил, алкокси и алкенил необязательно замещены на концевом атоме углерода заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $C_{1-4}\text{алкокси}$, арила, гетероарила, гетероциклила, $C_{1-6}\text{алкилкарбонилокси}$, $C_{1-6}\text{алкилкарбонилтио}$, $C_{1-6}\text{алкоксикарбонилокси}$, $(C_{1-6})\text{алкила}$

минокарбонила, ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонила и гидрокси; и где гетероарил и арил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из арила, гидрокси, C₁₋₆алкокси и галогена.

23. Соединение по п.1, где R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, гетероарила, арила и гидрокси; где алкил необязательно замещен на концевом атоме углерода заместителем, выбранным из C₁₋₃алкокси, арила или гидрокси; и алкокси необязательно замещен на концевом атоме углерода заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкилкарбонилкокси и ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонила; и где гетероарил и арил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из арила, гидрокси, C₁₋₆алкокси и галогена.

24. Соединение по п.1, где R⁶ выбран из группы, состоящей из метила, этила, метоксипропила, фенэтила, бензо[1,3]диоксо-5-илпропила, гидрокси и C₁₋₃алкокси, необязательно замещенной C₁₋₆ алкилкарбонилкокси и ди(C₁₋₆)алкиламинокарбонилком.

25. Соединение по п.1, где Z представляет собой бициклический арил или бициклический гетероарил; где арил и гетероарил необязательно замещены группой R⁴.

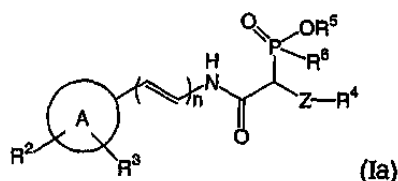
26. Соединение по п.1, где Z независимо выбран из группы, состоящей из индолила, бензотиофенила, нафталенила, хинолинила, изохинолинила и бензотиазола.

27. Соединение по п.1, где Z представляет собой индолил, бензотиофенил или нафталенил.

28. Соединение по п.1, где R⁴ представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, арил(C₂₋₆)алкенила, галогена, -C(=O)Су, -C(=O)NR³¹R³², арила, -CO₂H, оксо и циано; где алкил и алкокси необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из -NR³³R³⁴, арила, 1-3 атомов галогена и гидрокси; где арил необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, арила, галогена, гидрокси и нитро.

29. Соединение по п.1, где R⁴ представляет собой 1-2 заместителя, выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, метила, фенил(C₂₋₆)алкенила и -C(=O)(2-(4-фенилпиперидин-1-илкарбонила)).

30. Соединение формулы (Ia)



где A выбрано из группы, состоящей из арила, гетероарила, бензоконденсированного гетероцикла, необязательно замещенных R² и R³;

R² представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁₋₄алкила, метокси, C₂₋₆алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₆)алкила, -N(C₁₋₆)диалкила, арила, гетероарила, галогена, гидрокси и нитро; где C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкокси необязательно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из -NR¹¹R¹², арила, гетероарила, 1-3 галогенов и гидроксидов;

где C₁₋₄алкильный и C₂₋₆алкокси заместитель R² необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из -NR¹¹R¹², арила, гетероарила, одного-трех галогенов и гидрокси; где R¹¹ и R¹² независимо представляют собой заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода; C₁₋₆алкила и арила; где C₁₋₆алкильный заместитель R¹¹ и R¹² необязательно замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, арила, -C(=O) C₁₋₄алкокси и -NR¹⁵R¹⁶;

где указанные R¹⁵ и R¹⁶ независимо представляют собой заместители, выбранные из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила и арила, и указанные R¹⁵ и R¹⁶ необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

R³ представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкокси, -OCH₂(C₂₋₆)алкенила, -NH₂, -NH(C₁₋₆)алкила, -N(C₁₋₆)диалкила, -NHC(=O)Су, -N(C₁₋₆алкил)C(=O)Су, -C(=O)C₁₋₄алкокси, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NH циклоалкила, -C(=O)N(C₁₋₆алкил)циклоалкила, -C(=O)NHСу, -C(=O)N(C₁₋₆алкил)Су, -C(=O)Су, -OC(=O)NR¹⁹R²⁰, галогена, гидрокси, нитро, циано, арила и арилокси; где алкил и алкокси необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -NR²¹R²², -NH циклоалкила, -N(C₁₋₆алкил)циклоалкила, -NHСу, -N(C₁₋₆алкил)Су, арила, гетероарила, галогена, -C(=O)NR²³R²⁴, -OC(=O)NR²⁵R²⁶, -C(=O)C₁₋₄алкокси и -C(=O)Су;

где алкенил необязательно замещен на концевом углероде арилом и -C(=O)NR²⁷R²⁸ и где арил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из R¹⁴.

Су представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилC(=O)C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилC(=O)C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилC(=O)арила, -C(=O)(C₁₋₆)алкила, -C(=O)(C₁₋₆)алкокси, -C(=O)арила, -SO₂арила, арила, гетероарила и гетероцикла; где арил и арильная часть C₁₋₆алкилC(=O)арила, C(=O)арила и -SO₂арила необязательно за-

мещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, гидрокси, $-NH_2$, $NH(C_{1-6})$ алкила или $-N(C_{1-6})$ диалкила; и где гетероциклил необязательно замещен арилом, 1-3 атомами галогена или 1-3 оксозаместителями; и где гетероциклил является необязательно спироконденсированным с указанным Су;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-3} алкила, необязательно замещенного NH_2 , $-NH(C_{1-6})$ алкилом, $-N(C_{1-6})$ диалкилом, C_{1-6} алкилкарбонилокси, C_{1-6} алкоксикарбонилокси, C_{1-6} алкилкарбонилтио, (C_{1-6}) алкиламинокарбонилом, ди(C_{1-6})алкиламинокарбонилом, 1-3 галогенами или гидрокси; и арил необязательно замещен C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{2-6} алкенилом, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6})$ алкилом, $-N(C_{1-6})$ диалкилом, арилом, гетероарилом, арилокси, гетероарилокси, галогеном, гидрокси или нитро; альтернативно, когда R^6 представляет собой C_{1-8} алкокси, R^5 и R^6 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 5-8-членного моноциклического кольца;

и при условии, что R^5 отличается от C_{1-3} алкила, замещенного ди(C_{1-6})алкиламинокарбонилом, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой OH и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R^5 отличается от C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-6} алкилкарбонилтио, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой CH_3 и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, гетероарила, арила и гидрокси; где алкил необязательно замещен на концевом атоме углерода заместителем, выбранным из C_{1-3} алкокси, арила или гидрокси; и алкокси необязательно замещен на концевом атоме углерода заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкилкарбонилокси и ди(C_{1-6})алкиламинокарбонила; и где гетероарил и арил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из арила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и галогена;

Z представляет собой бициклический арил или бициклический гетероарил;

R^4 представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, C_{1-6} алкокси, арил(C_{2-6})алкенила, галогена, $-C(=O)Su$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, арила, $-CO_2H$, оксо и циано; где алкил и алкокси необязательно замещены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из $-NR^{33}R^{34}$, арила, 1-3 атомов галогена и гидрокси; где арил необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, арила, галогена, гидрокси и нитро;

где указанные R^{31} , R^{32} , R^{33} и R^{34} представляют собой заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и арила, где алкил необязательно замещен гидрокси, арилом, $-C(=O)C_{1-4}$ алкокси, NH_2 , $NH(C_{1-6})$ алкилом) или $-N(C_{1-6})$ диалкилом; и R^{31} с R^{32} и R^{33} с R^{34} необязательно взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования кольца из 5-7 членов;

и его фармацевтически приемлемые соли.

31. Соединение по п.30, где \textcircled{A} выбрана из группы, состоящей из нафтила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила, дигидронафтила, инданила, тетралинила и бензодиоксолила, когда $n=0$; и А выбрана из фенила, пиридин-2-ила и пиридин-3-ила, когда $n=1$.

32. Соединение по п.30, где \textcircled{A} выбрана из фенила, пиридин-2-ила и пиридин-3-ила, когда $n=1$.

33. Соединение по п.32, где R^2 представляет собой заместитель, независимо выбранный из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, метокси, C_{2-4} алкокси, гидрокси, галогена и $-NH_2$.

34. Соединение по п.33, где R^3 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Su$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ циклоалкила, $-C(=O)N(C_{1-6})$ алкил)циклоалкила, галогена и арила; где алкил и алкокси необязательно замещены на концевом атоме углерода 1-3 атомами фтора, $-NH_2$, $-NHSu$ или $-N(C_{1-4})$ алкил)Су и где арил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группой, независимо выбранной из R^{14} .

35. Соединение по п.34, где R^5 представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилкарбонилокси, C_{1-6} алкоксикарбонилокси, C_{1-6} алкилкарбонилтио, (C_{1-6}) алкиламинокарбонилом или ди(C_{1-6})алкиламинокарбонилом; или альтернативно, когда R^6 представляет собой C_{1-8} алкокси, R^5 и R^6 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 6-членного моноциклического кольца;

и при условии, что R^5 отличается от C_{1-3} алкила, замещенного ди(C_{1-6})алкиламинокарбонилом, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой OH и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R^5 отличается от C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-6} алкилкарбонилтио, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой CH_3 и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил.

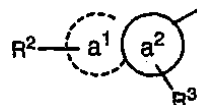
36. Соединение по п.35, где R^6 выбран из группы, состоящей из метила, этила, метоксипропила, фенэтила, бензо[1,3]диоксо-5-илпропила, гидрокси и C_{1-3} алкокси, необязательно замещенной C_{1-6} алкилкарбонилокси и ди(C_{1-6})алкиламинокарбонилом.

37. Соединение по п.36, где Z независимо выбран из группы, состоящей из индолила, бензотиофенила, нафталенила, хинолинила, изохинолинила и бензотиазолонила.

38. Соединение по п.37, где R^4 представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоя-

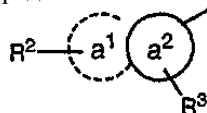
шей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, арил(C_{2-6})алкенила, галогена и $-C(=O)Cu$; где арил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена или C_{1-4} алкокси.

39. Соединение по п.30, где \textcircled{A} представляет собой кольцевую систему формулы



где часть a^1 указанного a^1a^2 необязательно замещена R^2 , а часть a^2 необязательно замещена R^3 и $n=0$.

40. Соединение по п.39, где часть a^2 представляет собой ароматическую кольцевую систему и



выбрана из группы, состоящей из нафтила, бензотиазолила, бензотиофенила, хинолинила, изохинолинила, дигидронафтила, инданила, тетралинила и бензодиоксолила.

41. Соединение по п.40, где R^2 представляет собой заместитель, независимо выбранный из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, метокси, C_{2-4} алкокси, гидроксид, галогена и $-NH_2$.

42. Соединение по п.41, где R^3 представляет собой 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^{19}R^{20}$, $-NHC(=O)Cu$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NH$ циклоалкила, $-C(=O)N(C_{1-6}алкил)циклоалкила$, галогена и арила; где алкил и алкокси необязательно замещены на концевом атоме углерода 1-3 атомами фтора, $-NH_2$, $-NHCu$ или $-N(C_{1-6}алкил)Cu$ и где арил и циклоалкил необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из R^{14} .

43. Соединение по п.42, где R^5 представляет собой водород или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилкарбонилокси, C_{1-6} алкоксикарбонилокси, C_{1-6} алкилкарбонилтио, $(C_{1-6})алкиламинокарбонил$ ом или ди(C_{1-6})алкиламинокарбонил; и, альтернативно, когда R^6 представляет собой C_{1-8} алкокси, R^5 и R^6 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, для образования 6-членного моноциклического кольца;

при условии, что R^5 отличается от C_{1-3} алкила, замещенного ди(C_{1-6})алкиламинокарбонил, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой OH и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил; и при условии, что R^5 отличается от C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-6} алкилкарбонилтио, когда кольцевая система А представляет собой 3,4-дифторфенил, $n=1$, R^6 представляет собой CH_3 и $Z-R^4$ представляет собой 5-хлорбензотиофен-3-ил.

44. Соединение по п.43, где R^6 выбран из группы, состоящей из метила, этила, метоксипропила, фенэтила, бензо[1,3]диоксол-5-илпропила, гидроксид и C_{1-3} алкокси, необязательно замещенной C_{1-6} алкилкарбонилокси и ди(C_{1-6})алкиламинокарбонил.

45. Соединение по п.44, где Z независимо выбран из группы, состоящей из индолила, бензотиофенила, нафталинила, хинолинила, изохинолинила и бензотиазолона.

46. Соединение по п.45, где R^4 представляет собой 1-3 заместителя, выбранных из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила, арил(C_{1-6})алкенила, галогена и $-C(=O)Cu$; где арил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена или C_{1-4} алкокси.

47. Соединение по п.30, где R^1 , кольцо А, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Z и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из

	R ³	R ⁶	n	W	Z-R ⁴
нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
3, 4-дифторфенил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
4-фторфенил	H	OH	1	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-метилбензотиофен-2-ил
3-фторфенил	H	CH ₃	1	0	хлор-N-метилиндол-3-ил
3, 4-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлор-N-метилиндол-3-ил
4- { [1- (нафталин-2-илкарбонил) пиперадин-4-илкарбонил] амино } нафталин-2-ил	H	OH	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-фторбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-фтор-N-метилиндол-3-ил
4-аминофенил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-бром-N-метилиндол-3-ил
фенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-трифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
фенил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-2-ил
4-фторфенил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	N-метилиндол-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	5-бромбензотиофен-3-ил
4-фторфенил	H	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
пиридин-3-ил	H	OH	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	бензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	N-(3-фенилаллил) индол-3-ил
нафталин-2-ил	H	CH ₂ CH ₃	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	H	CH ₂ CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
бензотиазол-6-ил	H	OH	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	OH	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	2-(4-фенилпиперидин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	H	3-метоксипропил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	CH ₃	0	0	2-(4-(4-метоксифенил) пиперидин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	H	фенэтил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
фенил	H	OH	1	0	нафталин-1-илнафталин-1-ил

4-метоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	3-(бензо [1, 3] диоксол-5-ил) пропил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	3-(нафтилен-1-ил) пропил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	СН ₃	0	0	2-(4-(бензилоксикарбонил) пиперазин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
4-метилфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-2-ил
нафталин-2-ил	Н	3-(4-гидроксифенил) пропил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-(N-бензоилпиперидин-4-иламино) метил нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	S	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-(4-фенил-циклотекс-3-енил)-N-метиламинокарбонил нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	СН ₃	0	0	2-(4-фторфенил) пиперидин-1-илкарбонил) бензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	(3-фенил) пропил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-диметоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	(4-фенил) бутил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	6-хлор-N-метилиндол-3-ил
нафталин-2-ил	Н	3-(4-метоксифенил) пропил	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-(4-((3-фенэтил) пирролидин-1-илкарбонил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
бензотиофен-5-ил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-карбоксо-N-метилиндол-3-ил
хинолин-3-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	7-хлор-N-метилиндол-3-ил
бензо [b] тиофен-6-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-[4-(6-хлор-2-оксо-2, 3-дигидробензоимдазол-1-ил) пиперидин-1-илкарбонил] нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
4-бифенил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	N-циклопропилметилиндол-3-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	4-хлор-N-метилиндол-3-ил
бензотиофен-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-циано-N-метилиндол-3-

					ил
4-гидроксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
(6-бром)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	индол-3-ил
2-аминобензотиазол-6-ил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-(циклогексиламино)метилнафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-фенилбензотиофен-3-ил
3-(N-бензиламинокарбонил)метилнафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(пиридин-4-илпирролидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-метокси-N-метилиндол-3-ил
3-(метоксикарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	6-бромбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	N-изопропилиндол-3-ил
4-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
хинолин-6-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
4-трифторметилфенил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	N-фенилиндол-3-ил
4-(1H-индол-3-ил)пиперидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
инданил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-хлор-1,1-диоксобензотиофен-3-ил
((3-фенил)пирролидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	Ph	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
((3-метил)циклогексиламино)метилнафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(циклопентил-N-метиламинокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(5-метоксикарбонил)аминометил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(4-(2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)пиперидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(N-фенил-карбамоилокси)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(фениламинокарбонил)метил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
хинолин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(4-феноксифенил)аминокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил

ил					
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-(4-фторфенил)-N-метилиндол-3-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	4-бромбензотиофен-3-ил
3-[(4-бензотриазол-1-илпиперидин-1-илкарбонил)]нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(4-фенил)пиперидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(нафталин-2-илкарбонил)пиперидин-4-илметиламинометил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-((3-бензолсульфонил)пирролидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(N-[3-(4-оксо-1-фенил-1,3,8-триаза Spiro[4,5]декан-8-карбонил)]нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(нафталин-2-иламинокарбонил)оксиметил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
2-фторфенил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(бензиламинометил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
(3-ОН)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(N-бензил-3-акриламид)нафталин-2-	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
ил					
3-(5-фенил)лентиламино)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(N-бензил-N-метиламинокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-[(5H-добензо[a,d]циклопентен-5-ил)пропил]метиламинометилнафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-(4-(бензотриазол-2-илпиперидин-1-илкарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
1-(2-оксо-2-(4-фенил)пиперидин-1-ил)этокси)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-([2-(3,4-диметоксифенил)этил]-N-метиламинокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	1-метил-1H-пиррол(2,3-b)пиридин
3-(4-ОН-циклогексиламино)метил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	СН ₃	0	0	2-карбокисбензотиофен-3-ил
3-(бензиламинокарбонил)нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил

3- (3-фенилаллилокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3- (бензилокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3- (метоксикарбонилметокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3- (циклопентиламинометил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	5-хлорбензотиофен-2-ил
3- (фенэтилметиламинометил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	СН ₃	0	0	2- (бензиламинокарбонил) бензотиофен-3-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	N-фенилиндол-4-ил
индол-5-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3- (3-фенилпропилкарбамоил) метокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3- (2-фенилпирролидин-1-илкарбонил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-аминонафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3- ((5-гидроксипентиламино) метил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
1- (метоксикарбонилметокси) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
бензо [1, 3] диоксолил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
изохинолин-3-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3-феноксифенил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3- (изопропилкарбонил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	бензотиофен-2-ил
3- { [1- (нафталин-2-илкарбонил) пиперидин-4-илкарбонил] амино } нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
3- (бензилметиламинометил) нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	нафталин-1-ил
нафталин-2-ил	Н	ОН	0	0	6- (4-бутилфенил) бензотиофен-3-ил
транс-2-фенилциклопроп-1-ил	Н	СН ₃	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-метоксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
бензофуран-2-ил	Н	СН ₃	0	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-нитрофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-метилкарбонилксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-гидроксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
пиридин-2-ил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-аминофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-трифторметилфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-трифторметоксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-метоксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

2-метилфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 6-дифторфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
4-цианофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-уреидофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-(NHC(=O)) ₂ NH ₂ фенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дифторфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-дифторфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-бромфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-диметоксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-нитрофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-бромфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-диметоксифенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 5-дифторфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дихлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 4-дифторфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-аминофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
фенил	-CH ₂ (Me) ₂ CH ₂ O-		1	0	нафталин-1-ил
фенил	3-метоксипроп-1-ил	ОН	1	0	нафталин-1-ил
фенил	3-метоксипроп-1-ил	3-метоксипроп-1-илокси	1	0	нафталин-1-ил
фенил	2-(1,3-диоксолан-2-ил)эт-1-ил	ОН	1	0	нафталин-1-ил
фенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	ОН	1	0	нафталин-1-ил
фенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	нафталин-1-ил
фенил	(2-диметиламино)эт-1-ил	2-диметиламиноэтокси	1	0	нафталин-1-ил
фенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	1	0	нафталин-1-ил
фенил	(CH ₂) ₂ SC(=O) трет-бутил	-O(CH ₂) ₂ SC(=O) трет-бутил	1	0	нафталин-1-ил
3, 4-дифторфенил	-CH ₂ -OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	(2-диметиламино)эт-1-ил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	(2-амино)эт-1-ил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

	бутил				
3, 4-дифторфенил	-CH ₂ C(=O)NEt ₂	-OCH ₂ C(=O)NEt ₂	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	CH ₂ OC(=O) метил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-метоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
пиридин-2-ил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-трифторметоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-метоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 6-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-бромфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-диметоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-нитрофенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-бромфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-диметоксифенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 5-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дихлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 4-дифторфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-аминофенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
пиридин-2-ил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-метоксифенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-дифторфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-бромфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ OC(=O)	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

	трет-бутил				
3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CN ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	CH ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
пиридин-2-ил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O)	-OCH ₂ OC (=O)	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

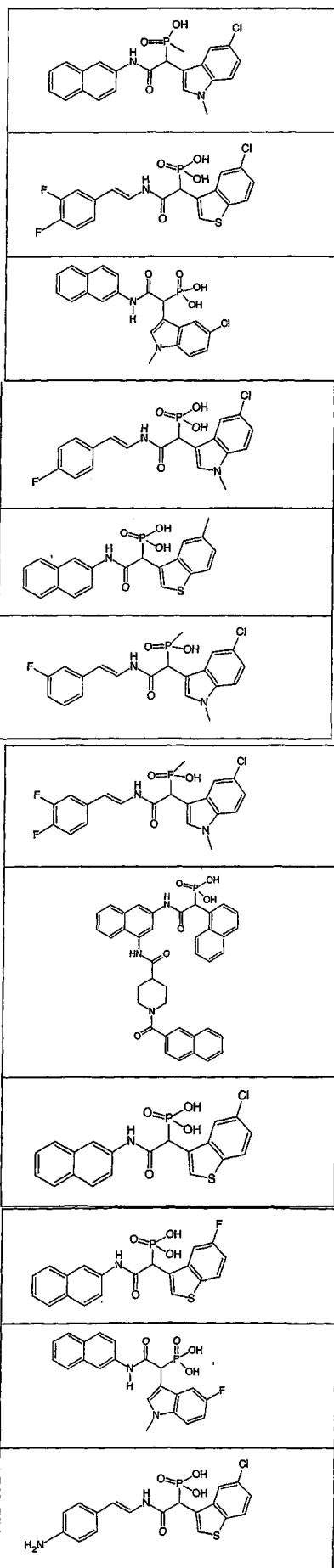
	трет-бутил	трет-бутил			
2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
пиридин-2-ил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-аминофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-метоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
пиридин-2-ил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-трифторметоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-метоксифенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 6-дифторфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

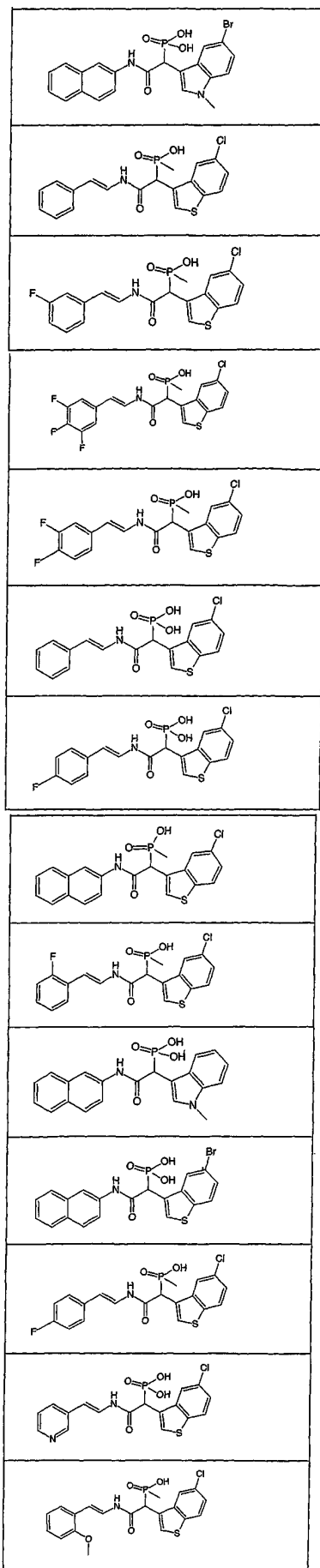
2-хлорфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-хлорфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-бромфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-нитрофенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-бромфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 5-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 4-дифторфенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-аминофенил	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
пиридин-2-ил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-трифторметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-метоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 6-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 3-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-нитрофенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-бромфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-диметоксифенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 5-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дихлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2, 4-дифторфенил	-CH ₂ OC (=O)	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

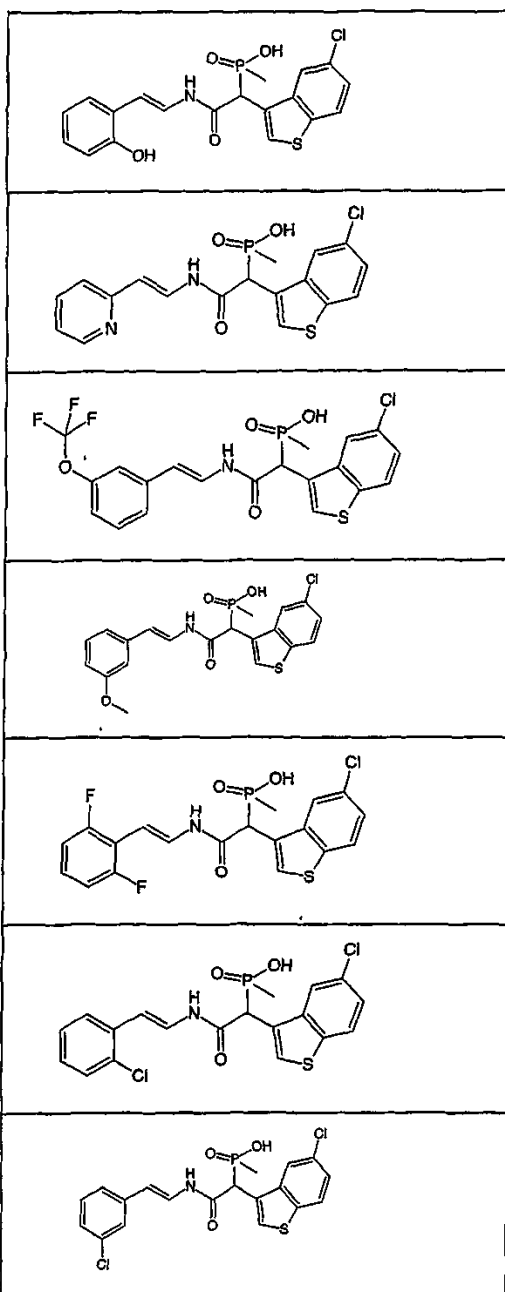
3-аминофенил	изопропилокси -CH ₂ OC(=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-3-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
4-фтор-3-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-5-хлорфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3,5-дибромфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-цианофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-цианофенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-трифторметилфенил	Н	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-3-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
4-фтор-3-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-5-хлорфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3,5-дибромфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-цианофенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-цианофенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-трифторметилфенил	Н	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3,5-дибромфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	СН ₃	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-ОСН ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-ОСН ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-ОСН ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-ОСН ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3,5-дибромфенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-ОСН ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-цианофенил	-CH ₂ OC(=O) трет-бутил	-ОСН ₂ OC(=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

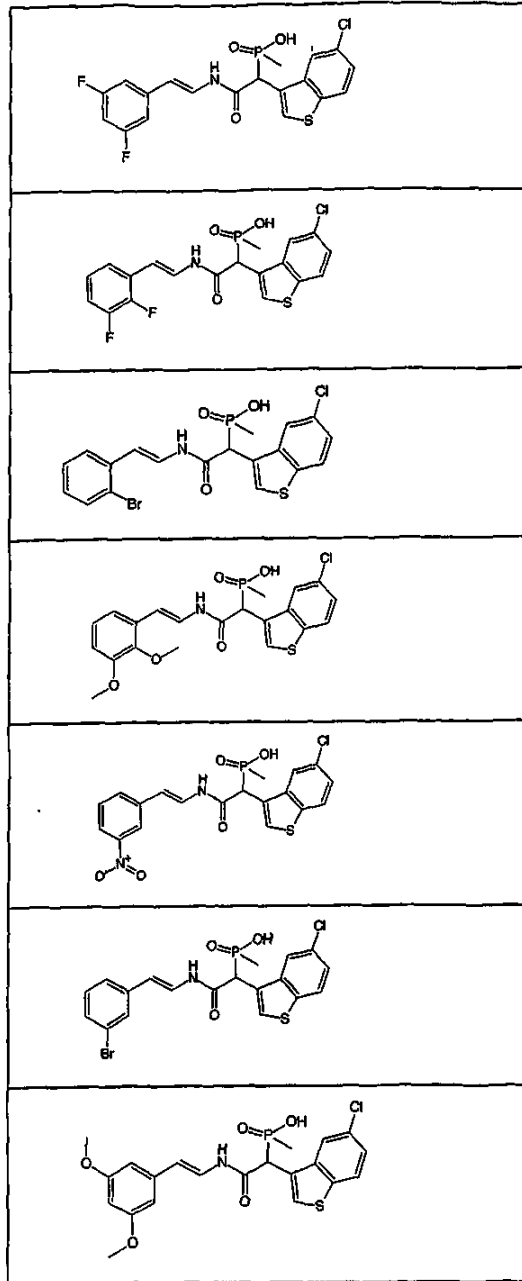
	трет-бутил	трет-бутил			
2-цинаофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	-OCH ₂ OC (=O) трет-бутил	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дибромфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC (=O) трет-бутил	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-3-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
4-фтор-3-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-5-хлорфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дибромфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-цианофенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-цианофенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-трифторметилфенил		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
4-фтор-3-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-фтор-5-хлорфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3, 5-дибромфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
2-цианофенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил
3-фтор-5-трифторметилфенил	-CH ₂ OC (=O) изопропилокси	ОН	1	0	5-хлорбензотиофен-3-ил

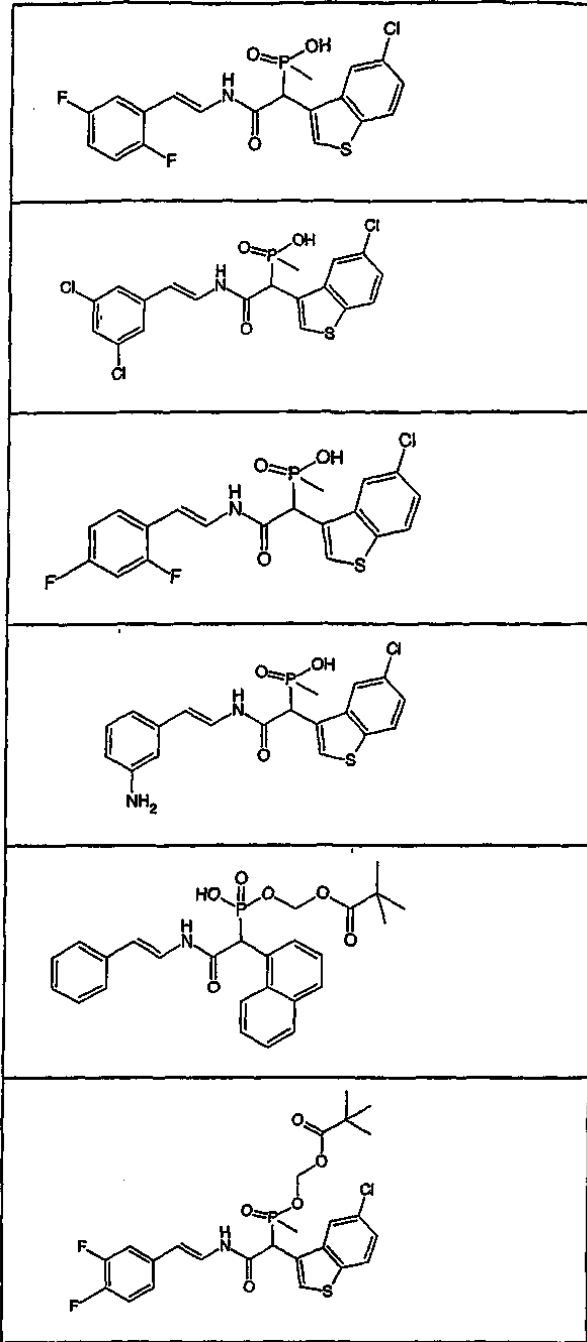
48. Соединения по п.30, где соединения имеют формулу, выбранную из группы, состоящей из

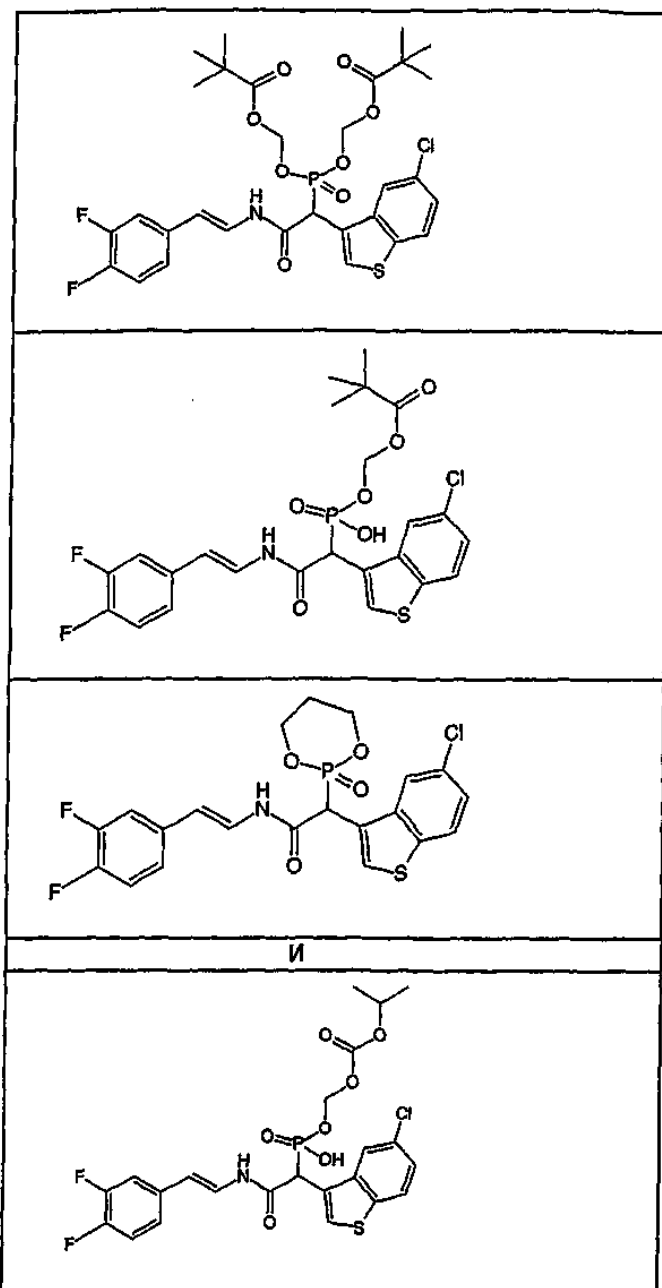




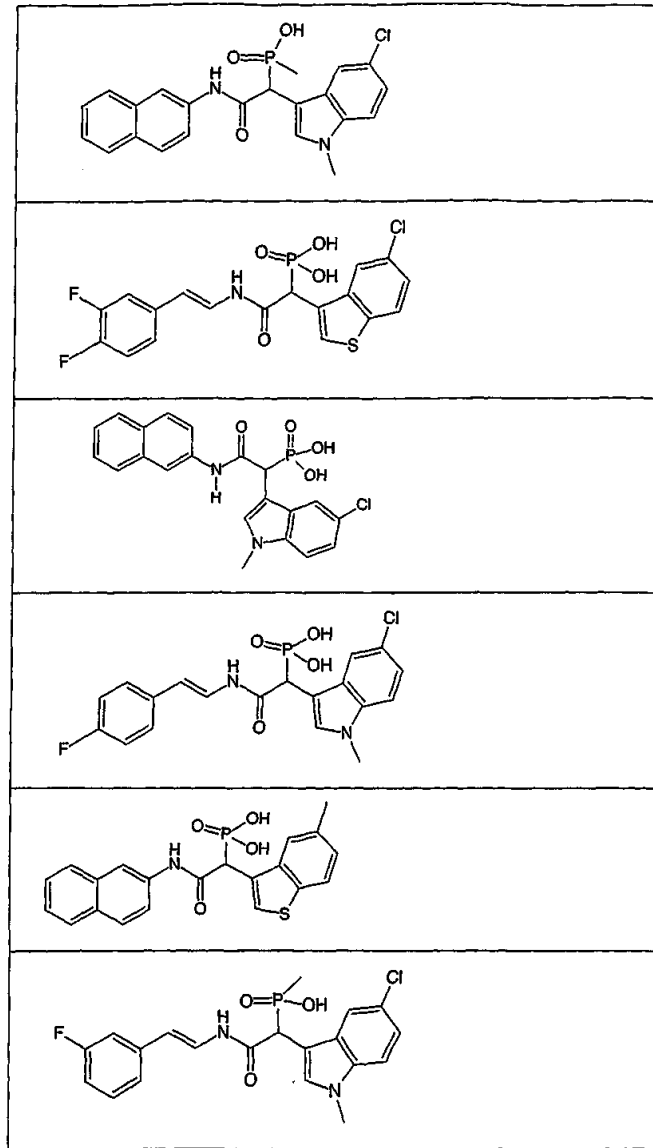


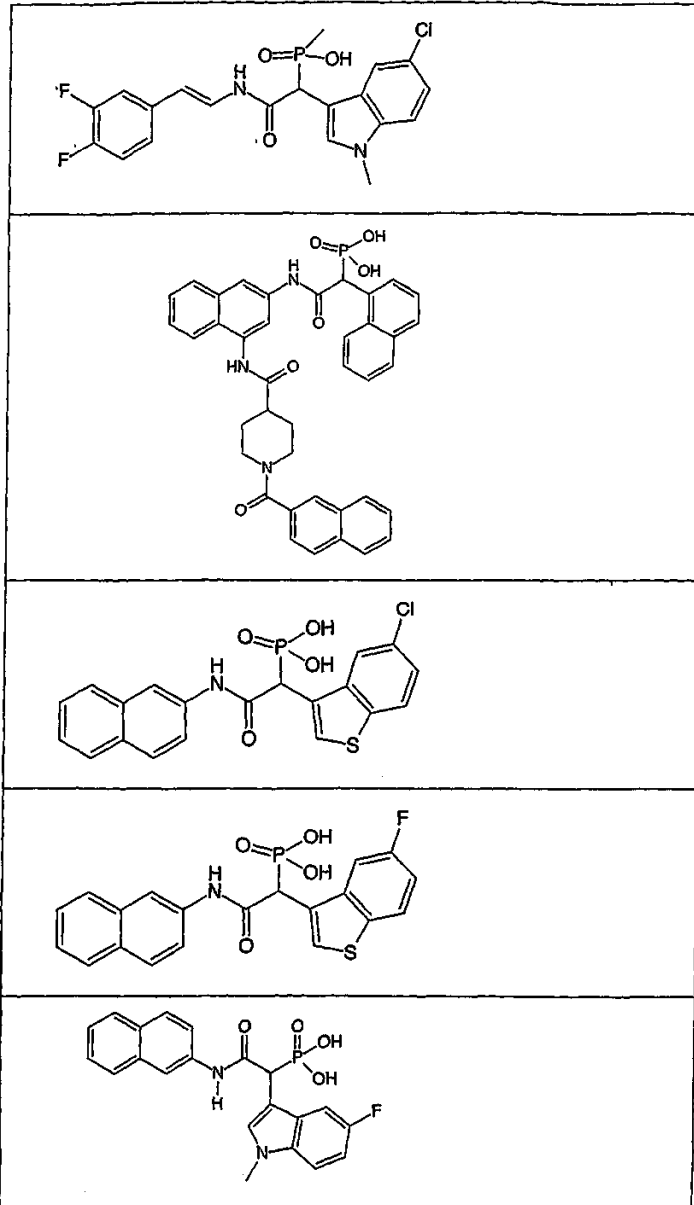




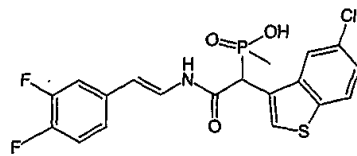
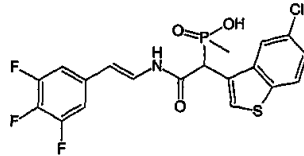
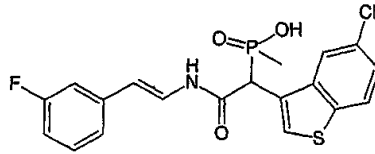
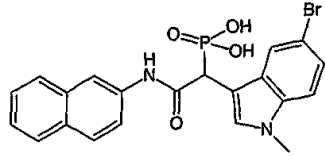
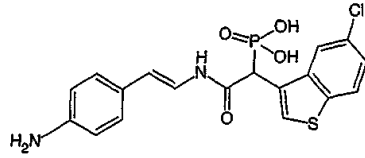


49. Соединения по п.30, где соединения имеют формулу

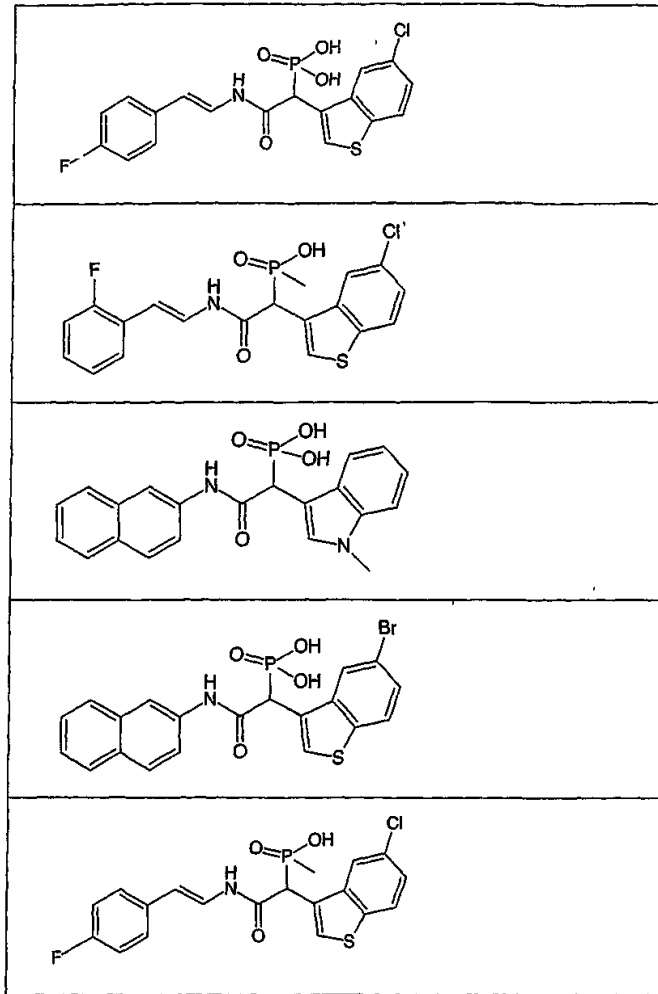


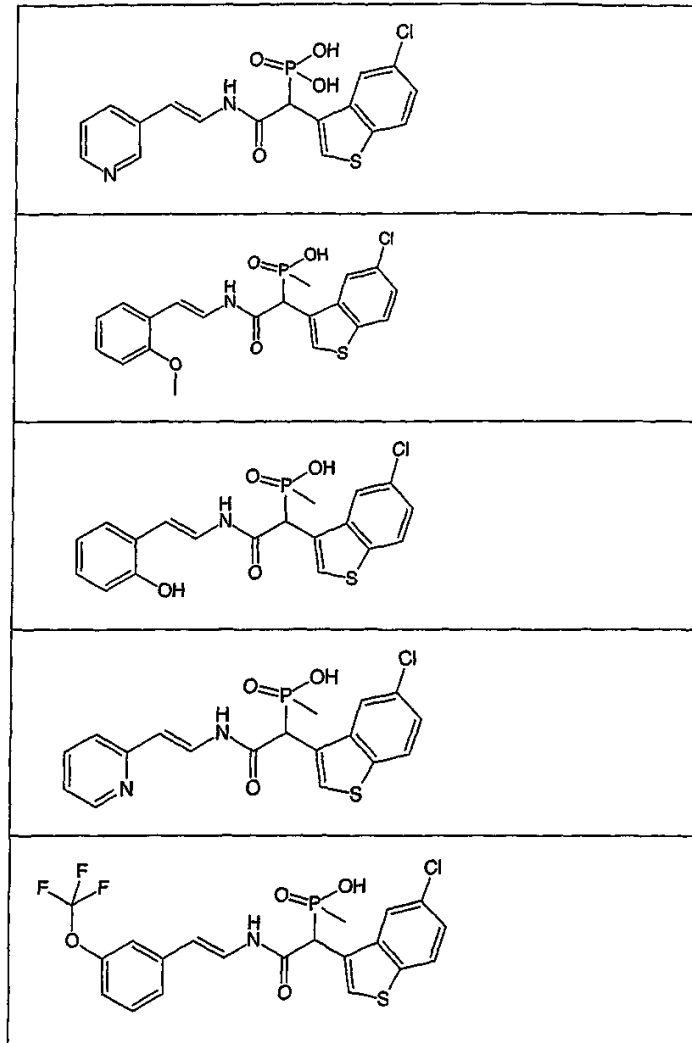


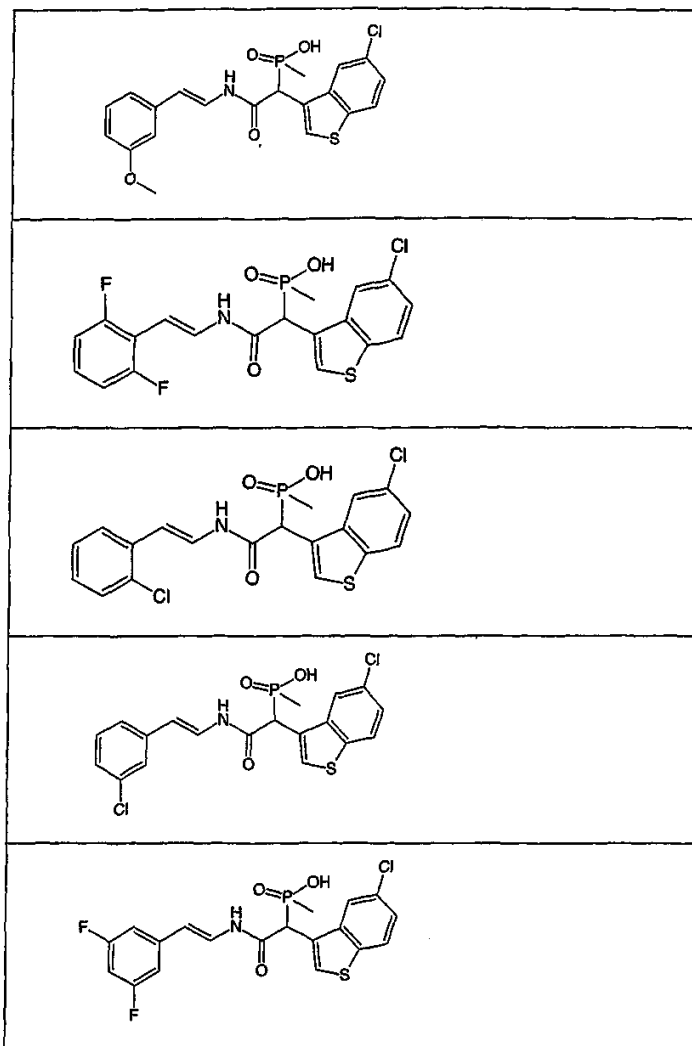
011745

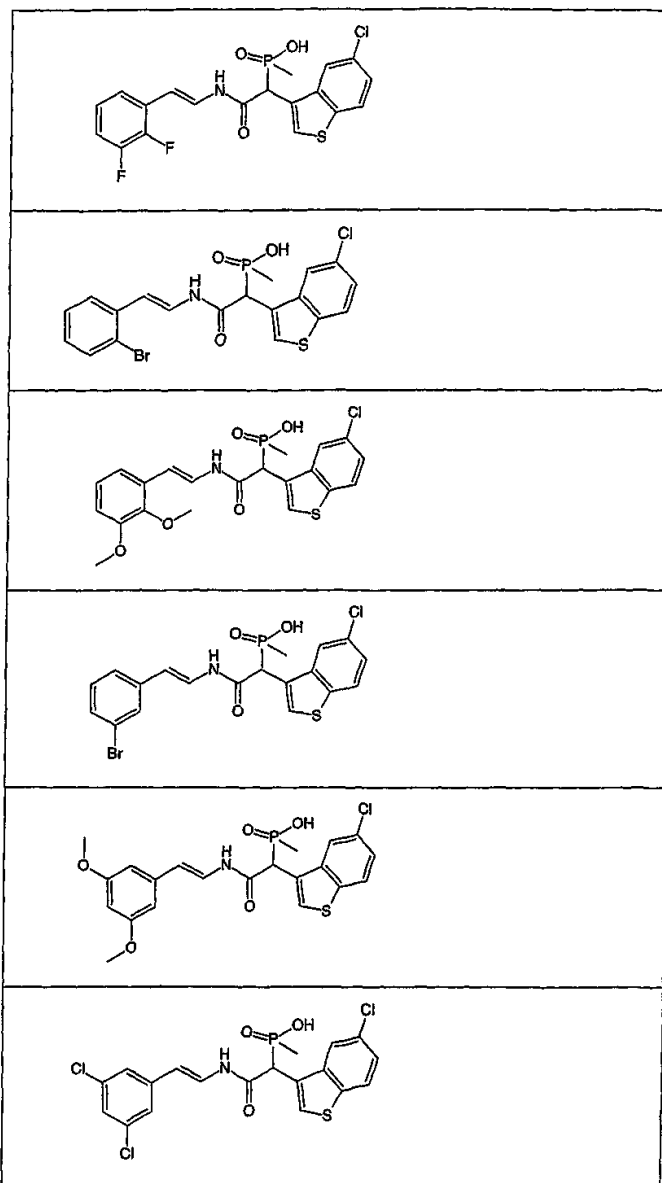


011745

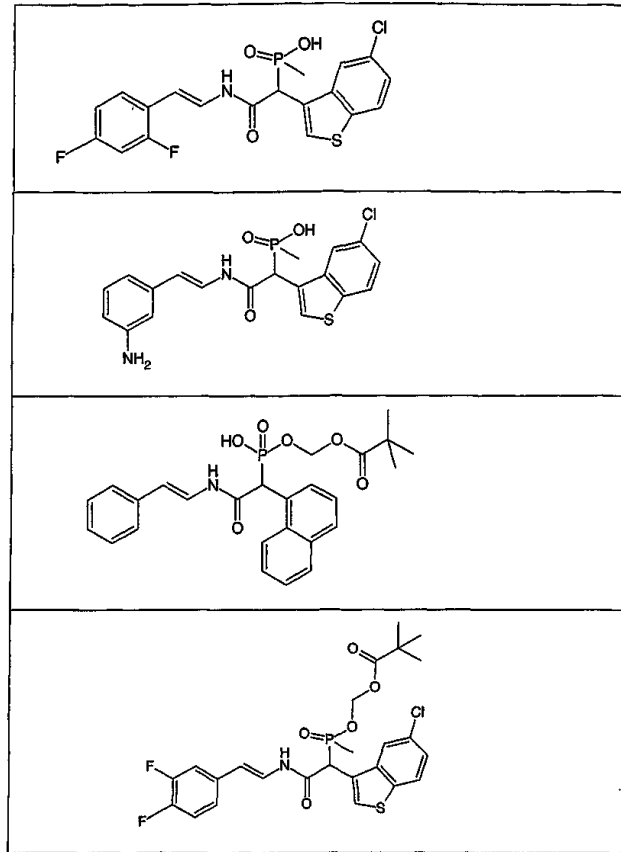


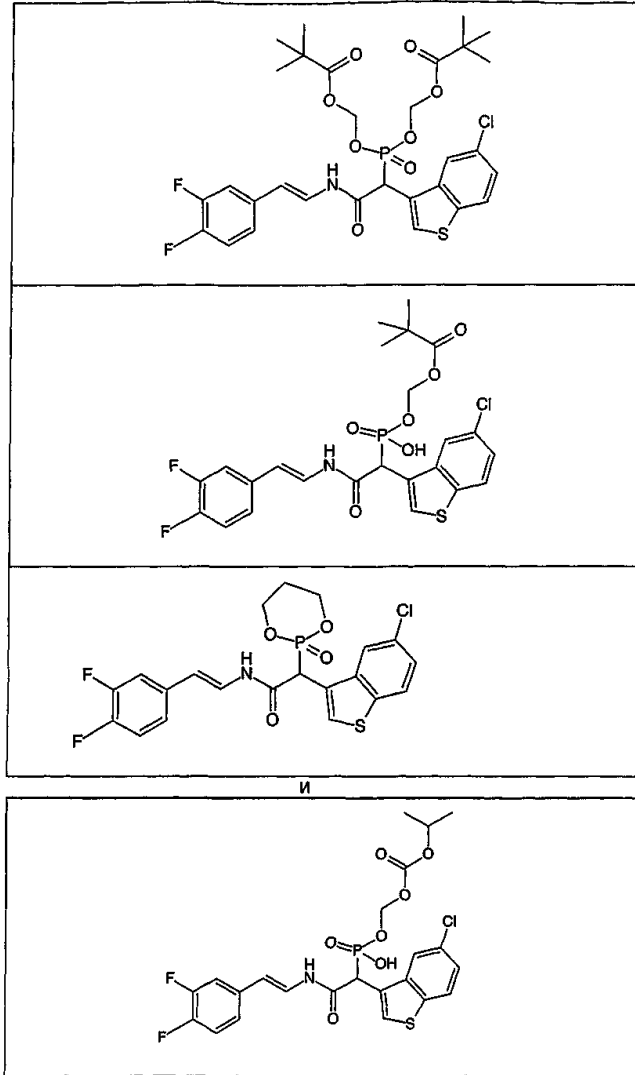






011745





50. Композиция, включая соединение по п.1, и фармацевтически приемлемый носитель.

51. Способ лечения или облегчения расстройства, опосредованного химазой, у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

52. Способ по п.51, где расстройство выбрано из группы, состоящей из аллергического ринита, вирусного ринита, астмы, хронических обструктивных легочных заболеваний, бронхита, эмфиземы легких, псориаза, артрита, реперфузионного повреждения, ишемии, гипертонии, гиперкардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, связанной с инфарктом миокарда, гипертрофии миокарда, артериосклероза, саркоидоза, стеноза сосудов или рестеноза (например, связанного с повреждением сосуда, ангиопластикой, сосудистыми стентами или сосудистыми трансплантатами), пневмосклероза, почечного фиброза (например, связанного с гломерулонефритом), печеночного фиброза, образования послеоперационных спаек, склеродермии, келоидных рубцов, ревматоидного артрита, буллезной псевдопузырчатки и атеросклероза.

53. Способ по п.51, где расстройство, опосредованное химазой, выбрано из группы, состоящей из астмы, хронического обструктивного легочного заболевания, бронхита, эмфиземы легких и острого повреждения легких.

54. Способ по п.52, где терапевтически эффективное количество соединения по п.1 составляет от примерно 0,001 до примерно 1000 мг/кг/д.

55. Композиция, включая соединение по п.30, и фармацевтически приемлемый носитель.

56. Способ лечения или облегчения расстройства, опосредованного химазой, у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п.30.

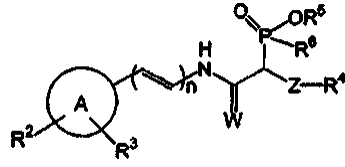
57. Способ по п.56, где расстройство выбрано из группы, состоящей из аллергического ринита, вирусного ринита, астмы, хронических обструктивных легочных заболеваний, бронхита, эмфиземы легких, псориаза, артрита, реперфузионного повреждения, ишемии, гипертонии, гиперкардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, связанной с инфарктом миокарда, гипертрофии миокарда, артериосклероза, саркоидоза, стеноза сосудов или рестеноза (например, связанного с повреждением сосуда, ангиопластикой, сосудистыми стентами или сосудистыми трансплантатами), пневмосклероза, почечного фиб-

роза (например, связанного с гломерулонефритом), печеночного фиброза, образования послеоперационных спаек, склеродермии, келоидных рубцов, ревматоидного артрита, буллезной псевдопузырчатки и атеросклероза.

58. Способ по п.56, где расстройство, опосредованное химазой, выбрано из группы, состоящей из астмы, хронического обструктивного легочного заболевания, бронхита, эмфиземы легких и острого повреждения легких.

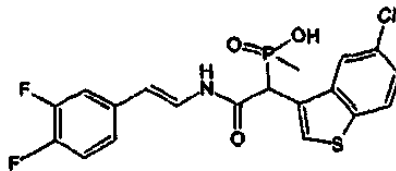
59. Способ по п.56, где терапевтически эффективное количество соединения по п.1 составляет от примерно 0,001 до примерно 1000 мг/кг/д.

60. Соединение формулы Ia, выбранное из группы, состоящей из

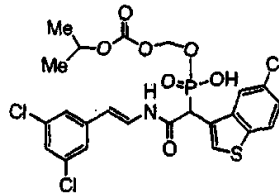


	R ⁵	R ⁶	n	W	Z-R ⁴
3, 4- дифторфенил	H	ОН	1	О	5-С1-бензотиофен-3-ил
3, 4- дифторфенил	H	СН ₃	1	О	5-С1-бензотиофен-3-ил
3, 5- дихлорфенил	H	СН ₃	1	О	5-С1-бензотиофен-3-ил
3, 4- дифторфенил	-СН ₂ ОС(=О) трет-бутил	ОН	1	О	5-С1-бензотиофен-3-ил
3, 4- дифторфенил	-СН ₂ ОС(=О) изопропилокси	ОН	1	О	5-С1-бензотиофен-3-ил
3, 5- дихлорфенил	H	ОН	1	О	5-С1-бензотиофен-3-ил
3, 5- дихлорфенил	-СН ₂ ОС(=О) трет-бутил	ОН	1	О	5-С1-бензотиофен-3-ил
3, 5- дихлорфенил	-СН ₂ ОС(=О) изопропилокси	ОН	1	О	5-С1-бензотиофен-3-ил

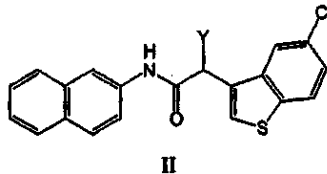
61. Соединение по п.60



62. Соединение по п.60

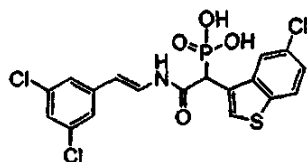


63. Соединение по п.1 формулы II

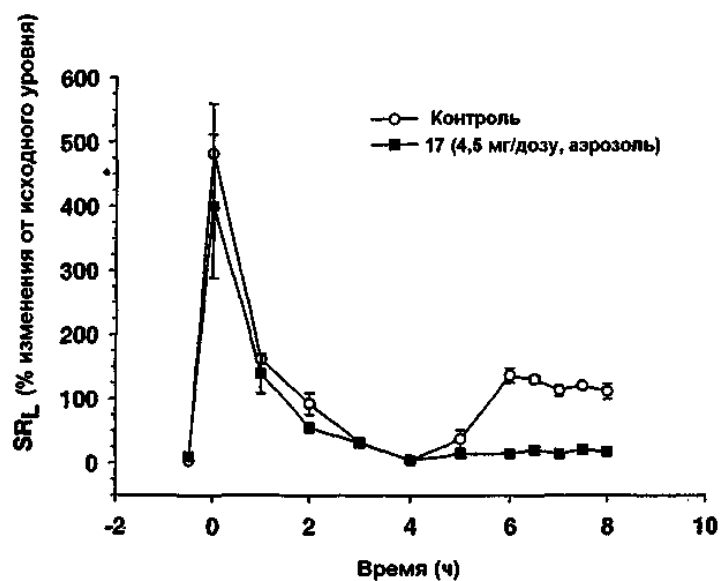


где Y представляет собой -SO₃H.

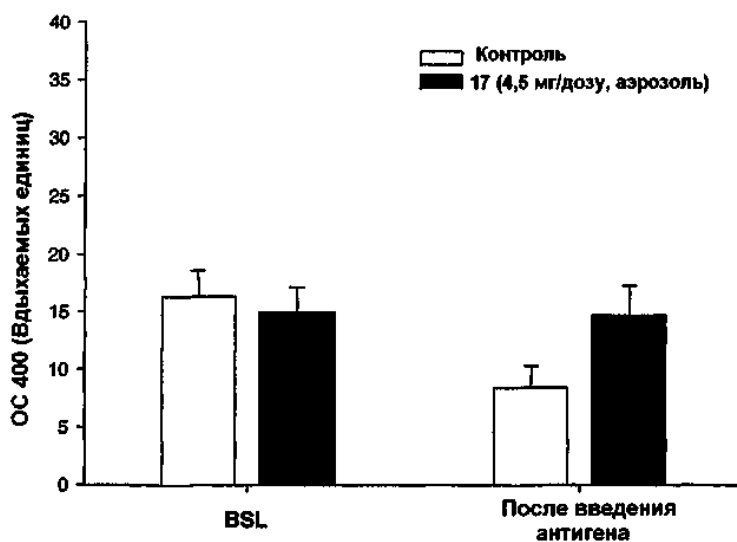
64. Соединение по п.60



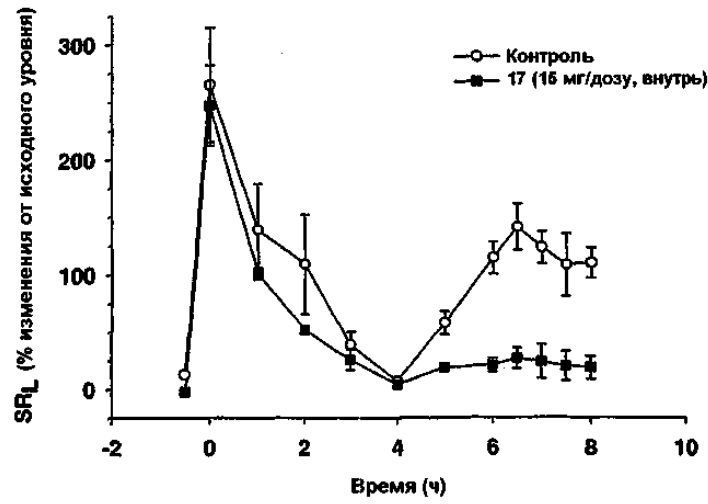
65. Способ по п.52, где расстройство представляет собой астму.
 66. Способ по п.52, где расстройство представляет собой аллергический ринит.
 67. Способ по п.52, где расстройство представляет собой пневмосклероз.
 68. Способ по п.57, где расстройство представляет собой астму.
 69. Способ по п.57, где расстройство представляет собой аллергический ринит.
 70. Способ по п.57, где расстройство представляет собой пневмосклероз.



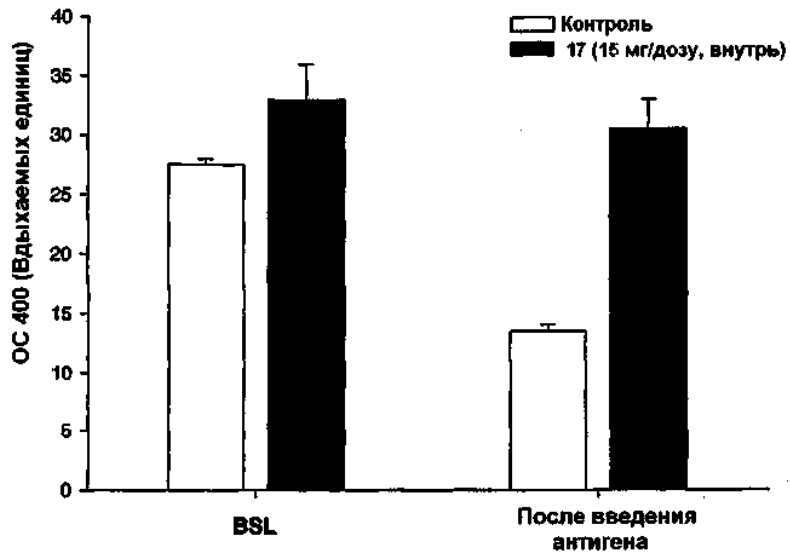
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

