(19) **RU** (11) **2 125 048** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 235/12, 277/24, 403/12, A 61 K 31/415, 31/425**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96110410/04, 31.05.1996

(30) Приоритет: 01.06.1995 JP 07-135097
04.03.1996 JP 08-045845

(46) Дата публикации: 20.01.1999

(56) Ссылки: WO 92/02520, 1992. WO 92/03425, 1992. RU 2066322 C1, 1996. SU 1586513 A, 1986. EP 0008203 A1, 1980. EP 441605 A, 1991. EP 356214 A, 1989. SU 619105 A, 1978.

(98) Адрес для переписки:
103735 Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:
Санкио Компани Лимитед (JP)

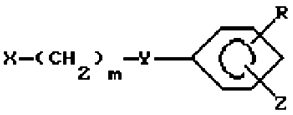
(72) Изобретатель: **Такаси Фудзита (JP), Кунио Вада (JP), Минору Огути (JP), Хироаки Янагисава (JP), Коити Фудзимото (JP), Тосихико Фудзивара (JP), Хироеси Хорикоси (JP), Такао Есиока (JP)**

(73) Патентообладатель:
Санкио Компани Лимитед (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

(57) Реферат:

В изобретении предложены новые соединения формулы (I), обладающие гипоглемической активностью и ингибирующей альдозередуктазу, 5-липооксигеназу, и продуцирование липидного пероксида активностью:



в которой X представляет произвольно замещенную бензимидазольную группу; Y представляет атом кислорода или серы; Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильную, 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную, 2,4-диоксооксазолидин-5-илметильную, 3,5-диоксооксадиазолидин-2-илметильную или N-гидроксиуреидометильную группу; R представляет водород, алкил, алкокси, галоид, гидрокси, нитро, амино или аралкил; m есть целое число от 1 до 5. Заявлена также фармацевтическая композиция на основе соединений формулы I, взятых в эффективном количестве, и содержащая фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. 2 с. и 21 з.п. ф-лы, 8 табл.

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

(19) **RU** (11) **2 125 048** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 235/12, 277/24, 403/12, A 61 K 31/415, 31/425**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 96110410/04, 31.05.1996

(30) Priority: 01.06.1995 JP 07-135097
04.03.1996 JP 08-045845

(46) Date of publication: 20.01.1999

(98) Mail address:
103735 Moskva, ul.Il'inka 5/2, Sojuzpatent

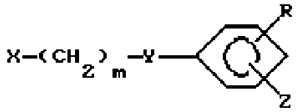
(71) Applicant:
Sankio Kompani Limited (JP)

(72) Inventor: Takasi Fudzita (JP), Kunio Vada (JP), Minoru Oguti (JP), Khiroaki Janagisava (JP), Koiti Fudzimoto (JP), Tosikhiko Fudzivara (JP), Khiroesi Khorikosi (JP), Takao Esioka (JP)

(73) Proprietor:
Sankio Kompani Limited (JP)

(54) DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOLE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON SAID AND THERAPEUTIC USE OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: invention proposes new compounds of the formula (I):  where:

X means arbitrarily substituted benzimidazole group; Y means oxygen or sulfur atom; Z means 2,4-dioxothiazolidine-5-yl-indenylmethyl, 2,4-dioxo- -thiazolidine-5-yl-methyl, 2,4-dioxooxazolidine-5-yl-methyl, 3,5-dioxooxadiazolidine-2-yl-methyl or N-hydroxyureidomethyl group; R - hydrogen, alkyl, alkoxy, halide, hydroxy, nitro, amino or aralkyl-group; m = 1-5. Invention claims also a pharmaceutical composition based on compounds of the formula (I) taken at effective amount and containing an acceptable carrier or vehicle. Synthesized compounds show hypoglycaemic activity and capability to inhibit activity of aldosoreductase and 5-lipoxygenase and lipid peroxide production also. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of compounds. 23 cl, 7 tbl, 7 ex

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Данное изобретение относится к ряду соединений бензимидазола, имеющих гипогликемическую, противо-диабетическую, противокатарактную и 5-липооксигеназную ингибирующую активности, способность ингибировать образование липидного пероксида и родственные активности, описанные более подробно ниже, и обеспечивает способы их получения и способы и композиции для их использования.

Инсулин и соединения сульфонилмочевины, включающие толбутамид и глипизид, используют для лечения сахарного диабета и гипергликемии. Совсем недавно обнаружено, что соединения, которые подобно соединениям данного изобретения содержат тиазолидинедион, оксазолидинедион или родственную группу, присоединенную с помощью метиленовой или метилиденовой группы к бензольному кольцу, обладают этим типом активности и предложены для лечения инсулин-независимого сахарного диабета.

(1) Многие производные тиазолидина, как было установлено, имеют гипогликемическую активность, например производные, описанные в: Europen Patent Publication N 139421; Europen Patent Publication N 008203; Chemical Pharm. Bull. 30, 3580-3600 (1982) by Y. Kawamatsu et al.; Europen Patent Publication N 0441605.

(2) Соединения, содержащие гетероциклические кольцевые группы, раскрываются, например, в: Europen Patent Publication N 208420; Europen Patent Publication N 528734; WO 92/07850A; WO 92/07839A; Europen Patent Publication N 177353; Europen Patent Publication N 306228; Europen Patent Publication N 356214.

(3) Оксазолидин-2, 4-дионовые соединения, имеющие гипогликемическую активность, раскрыты, например, в : WO 91/07107A; WO 92/02520A.

(4) Кроме того, соединения, содержащие N-гидроксиуреидо группу или 3,5-диоксооксадиазолидин-2-илметилфенильную группу и имеющее этот тип активности, раскрыты в WO 92/03425A.

Однако эти соединения имеют ряд недостатков, например, их активность неадекватна (недостаточна) или существуют проблемы, связанные с их безопасностью. Поэтому на практике существует потребность в более сильных и более безопасных профилактических и/или терапевтических средствах для лечения этих болезней.

В нижеследующей литературе описывается взаимосвязь между производными тиазолидина и различными заболеваниями.

О действии соединений тиазолидина на гипергликемию сообщается в Diabetes 32(9), 804-810 (1983); Diabetes 37(11), 1549-1558 (1988); Prog. Clin. Biol. Res. 265, 177-192 (1988); Metabolism 37(3), 276-280 (1988); Arzneimittelforschung 40(1), 37-42 (1990); Arzneimittelforschung 40(2 Pt 1), 156-162 (1990); Arzneimittelforschung 40(3), 263-267 (1990).

О действии соединений тиазолидина на гиперлипидемию сообщается в Diabetes 40(12), 1669-1674 (1991); Am. J. Physiol. 267 (1 Pt 1), E95-E101 (1994); Diabetes 43(10), 1203-1210 (1994).

О влиянии соединений тиазолидина на сниженную толерантность к глюкозе и инсулинрезистентность сообщается в Arzneimittelforschung 40 (2 Pt 1), 156-162 (1990); Metabolism 40(10), 1025-1030 (1991); Diabetes 43(2), 204-211 (1994); N. Engl. J. Med. 331(18), 1226-1227 (1994).

О действии соединений тиазолидина на гипертензию сообщается в Metabolism 42(1), 75-80 (1993); Am. J. Physiol. 265 (4 Pt 2), R726-R732 (1993); Diabetes 43(2), 204-211 (1994).

О действии соединений тиазолидина на кахексию (общее истощение) сообщается в Endocrinology 135(5), 2279-2282 (1994); и Endocrinology 136(4), 1474-1481 (1995).

О действии соединений тиазолидина на нефропатию сообщается в Journal of Japan Diabetes Society 38, Extra number (1195).

О действии соединений тиазолидина на заболевание венечной артерии сообщается в Am. J. Physiol. 265 (4 Pt 2), R726-R732 (1993); Hypertension 24(2), 170-175 (1994).

О действии соединений тиазолидина на артериосклероз сообщается в Am. J. Physiol. 265 (4 Pt 2), R726-R732 (1993).

Кроме того, недавно в N. Engl. J. Med. 331(18), 1226-1227 (1994) было сообщено о высоком риске появления диабета у нормальных людей, которые обладают инсулинорезистентностью, которая не сопровождается сниженной толерантностью к глюкозе (другими словами, инсулинорезистентный не-IGT (NGT). Этот факт подтверждает, что средство, которое может улучшить инсулинорезистентность, может быть полезным для предотвращения такого диабетического случая у нормальных людей.

Нами обнаружено, что включение в такие соединения некоторых специфических бициклических азот-содержащих кольцевых систем приводит к соединениям со значительно повышенной активностью.

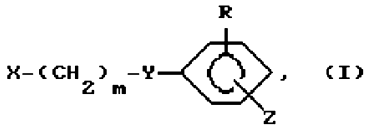
Сущность изобретения

Таким образом, целью данного изобретения является разработка ряда новых химических соединений, которые содержат бензимидазольное кольцо, и которые могут рассматриваться как производные тиазолидина и оксазолидина или как их производные с открытым кольцом.

Другой, более конкретной, целью данного изобретения является разработка таких соединений, по крайней мере некоторые из которых могут быть полезными для лечения и/или профилактики ряда заболеваний, включая одно или более из: гиперлипемия, гипергликемия, ожирение, сниженная толерантность к глюкозе (IGT), инсулинорезистентность и диабетические осложнения.

Другие цели и преимущества данного изобретения станут очевидными из рассмотрения описания.

Таким образом, данное изобретение обеспечивает соединения формулы (I):



, (I)

в которой

X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена, по крайней мере, одним заместителем,

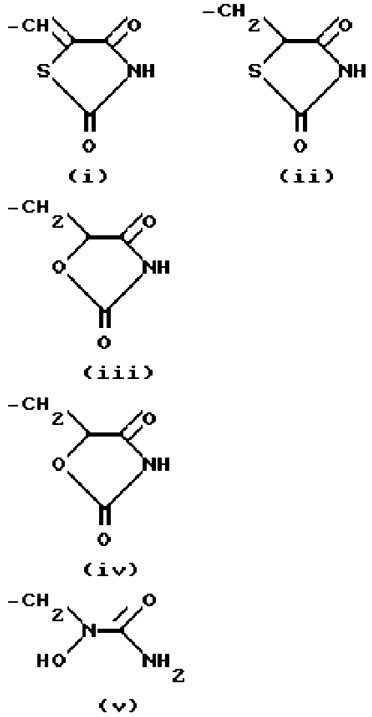
RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

выбранным из группы, состоящей из заместителей α определяемых ниже;

Y представляет атом кислорода или атом серы;

Z представляет группу формулы (i), (ii), (iii): (iv) или (v):



(i) (ii) (iii) (iv) (v)

R представляет атом водорода;

алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода;

алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода;

атом галоида; гидрокси группу;

нитро группу;

группы формулы: $-NR^aR^b$,

в которой R^a и R^b - одинаковые или отличные, и каждый представляет собой атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 8 атомов углерода, аралкильную группу, в которой алкильная группа, имеющая от 1 до 5 атомов углерода, замещена карбоциклической арильной группой, имеющей от 6 до 10 атомов углерода; карбоциклическую арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода; алифатическую ацильную группу от 1 до 11 атомов углерода; арил-алифатическую ацильную групп, в которой алифатическая ацильная групп, имеющая от 1 до 6 атомов углерода, замещена, по крайней мере, одной карбоциклической арильной группой, имеющей от 6 до 10 атомов углерода; или ароматическую ацильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода; или

аралкильную группу, в которой алкильная группа, имеющая от 1 до 5 атомов углерода, замещена карбоциличекой арильной группой, имеющей от 6 до 10 атомов углерода; и

m представляет целое число от 1 до 5;

указанные заместители α выбирают из группы, состоящей из:

алкильной группы, имеющей от 1 до 4 атомов углерода;

алкокси группы, имеющей от 1 до 4 атомов углерода;

бензилокси группы;

атома галоида;

гидрокси группы;

ацетокси группы;

фенилтио группы;

алкилтио группы, имеющей от 1 до 4 атомов углерода;

трифторметильной группы;

нитро группы;

группы формулы: $-NR^aR^b$, в которой R^a и R^b такие, как определены выше;

карбоциклической арильной группы, имеющей от 6 до 10 атомов углерода, которая незамещена или замещена, по крайней мере, одним из заместителей β, определяемых ниже; или аралкильной группы, в которой алкильная группа, имеющая от 1 до 5 атомов углерода, замещена карбоциклической арильной группой, которая имеет от 6 до 10 атомов углерода и которая незамещена или замещена, по крайней мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей β, определяемых ниже;

указанные заместители β выбирают из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 4 атомов углерода, алкокси групп, имеющих от 1 до 4 атомов углерода, атомов галоида, гидрокси групп, нитро групп, фенильных групп, трифторметильных групп и групп формулы $-NR^aR^b$, в которой R^a и R^b такие, как определено выше; и их соли.

Данное изобретение, кроме того, обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики инсулинорезистентности, диабета, гипергликемии, артериосклероза, катаракт, гиперлипемии, ожирения, сниженной толерантности к глюкозе, гипертензии, синдрома поликистоза яичников, сахарного диабета при беременности, или инсулинорезистентной не-IGT, катаракт и их осложнений, и эта композиция включает эффективное количество активного соединения в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, в которой указанное активное соединение выбирают из группы, состоящей из соединений формулы (I), определенных выше, и их солей.

Данное изобретение еще, кроме того, обеспечивает способ для лечения или профилактики инсулинорезистентности, диабета, гипергликемии, артериосклероза, гиперлипемии, ожирения, сниженной толерантности к глюкозе, гипертензии, синдрома поликистоза яичников, сахарного диабета при беременности, или инсулинорезистентной не-IGT, катаракт и их осложнений у млекопитающего, которое может быть человеком, и этот способ включает введение указанному млекопитающему эффективного количества активного соединения, где указанное активное соединение выбирают из группы, состоящей из соединений формулы (I), определенных выше, и их солей.

Данное изобретение, кроме того, обеспечивает фармацевтическую композицию для ингибирования альдоредуктазы, 5-липооксигеназы или липидного пероксида и их осложнений и эта композиция включает эффективное количество активного соединения в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, в которой указанное активное соединение

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

выбирают из группы, состоящей из соединений формулы (I), определенных выше, и их солей.

Данное изобретение, кроме того, обеспечивает способ ингибирования альдоредуктазы, 5-липооксигеназы или липидного пероксида и их осложнений у млекопитающего, которое может быть человеком, и этот способ включает введение указанному млекопитающему эффективного количества активного соединения, где указанное активное соединение выбирают из группы, состоящей из соединений формулы (I), определенных выше, и их солей.

Изобретение, кроме того, обеспечивает способы получения соединений данного изобретения, и эти способы описаны более детально ниже.

Детальное описание изобретения

Когда X представляет незамещенную бензимидазольную группу, это может быть, например, 1-бензимидазольная, 2-бензимидазольная, 4-бензимидазольная, 5-бензимидазольная, 6-бензимидазольная или 7-бензимидазольная группа. Альтернативно X может представлять замещенную бензимидазольную группу и в этом случае заместителем является один или более из заместителей α, определенных выше и проиллюстрированных ниже. Не существует ограничения на число заместителей в группе помимо ограничения, налагаемого числом способных к замещению положений, т. е. 5. Следовательно, возможное число заместителей составляет от 1 до 5. Более предпочтительно, в случае тех соединений, которые предназначаются для лечения или профилактики гипергликемии, наличие от 1 до 3 таких заместителей, причем один заместитель наиболее предпочтителен. В случае тех соединений, которые предназначаются для ингибирования липидного пероксида, наиболее предпочтительны те соединения, которые имеют пять заместителей. Когда любой из R, заместитель α и/или заместитель β, представляет алкильную группу, это может быть неразветвленная или разветвленная цепная алкильная группа, имеющая от 1 до 4 атомов углерода. Примеры таких алкильных групп включают метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, изобутильную, втор-бутильную и т-бутильную группы, из которых мы предпочитаем метильную группу.

Когда любой из R, заместитель α и/или заместитель β, представляет алкокси группу, это может быть неразветвленная или разветвленная цепная алкокси группа, имеющая от 1 до 4 атомов углерода. Примеры таких алкокси групп включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси и т-бутокси группы, из которых мы предпочитаем метокси группу.

Когда любой из R, заместитель α и/или заместитель β, представляет атом галоида, это может быть, например, атом брома, хлора или фтора, из которых атом фтора предпочтителен.

Когда любой из R, заместитель α, R^a и/или R^b представляет аралкильную группу, она может быть такой, как определено выше, т.е. это алкильная группа, имеющая от 1 до 5 атомов углерода, которая замещена, по крайней мере, одной карбоциклической арильной группой, имеющей от 6 до 10 атомов углерода в кольце. В случае R, R^a и R^b арильная группа предпочтительно является незамещенной. В случае заместителей α, группа может быть незамещенной или замещенной, хотя предпочтительно она является незамещенной. Хотя может быть от 1 до 3 арильных групп в качестве заместителей в алкильной части, предпочтительным является наличие только одной такой арильной группы. Общее число атомов углерода в алкильной части и карбоциклическом кольце арильной части составляет предпочтительно от 7 до 11. Алкильная часть аралкильной группы может быть неразветвленной цепной алкильной группой, имеющей от 1 до 5 атомов углерода. Примеры таких незамещенных аралкильных групп включают бензильную, 2-фенилэтильную, 1-фенилэтильную, 3-фенилпропильную, 2-фенилпропильную, 1-фенилпропильную, 4-фенилбутильную, 1-фенилбутильную, 5-фенилпентильную, 1-нафтилметильную и 2-нафтилметильную группы, из которых бензильная группа предпочтительна.

Когда любой из R, заместитель α и/или заместитель β, представляет группу формулы: $-NR^aR^b$, это есть амино группа, которая незамещена или может быть замещена любой из групп, определенных для R^a и R^b, кроме атома водорода. Примеры таких групп включают:

(1) Алкильные группы, которые могут быть неразветвленными или разветвленными цепными группами, имеющими от 1 до 8 атомов углерода, например метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, изобутильная, втор-бутильная, т-бутильная, пентильная, 1-метилбутильная, 1-этилпропильная, 2-метилбутильная, 3-метилбутильная, 1,1-диметилпропильная, 1,2-диметилпропильная, 2,2-диметилпропильная, гексил, 1-метилпентильная, 1-этилбутильная, 2-метилпентильная, 3-метилпентильная, 4-метилпентильная, 1,1-диметилбутильная, 1,2-диметилбутильная, 1,3-диметилбутильная, 2,2-диметилбутильная, 2,3-диметилбутильная, 3,3-диметилбутильная, 1,1,2-триметилпропильная, 1,2,2-триметилпропильная, гептильная, 1-метилгексильная, 1-этилпентильная, 1-пропилбутильная, 3,3-диметилпентильная, октильная, 1-метилгептильная, 2-этилгексильная и 1,1,3,3-тетраметилбутильная группы, из которых предпочтительны те неразветвленные или разветвленные цепные алкильные группы, которые имеют от 1 до 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительны те неразветвленные или разветвленные цепные алкильные группы, которые имеют от 1 до 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительны те неразветвленные или разветвленные цепные алкильные группы, которые имеют от 1 до 4 атомов углерода, в частности метильная и этильная группы.

(2) Аралкильные группы, предпочтительно

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

имеющие всего от 7 до 11 атомов углерода в алкильной группе и карбоциклическом кольце, которые могут быть такими, как определено и проиллюстрировано выше в отношении заместителей α.

(3) Арильные группы, имеющие от 6 до 10 атомов углерода и предпочтительно 6 или 10 атомов углерода в карбоциклическом кольце. Такая группа может быть замещенной или незамещенной и, если замещена, то предпочтительно замещена одним или более из заместителей β, определенных выше и иллюстрируемых ниже. Однако она является предпочтительно незамещенной. Примеры таких арильных групп включают фенильную, 1-нафтильную и 2-нафтильную группы.

(4) Алифатические ацильные группы, которые могут быть неразветвленными или разветвленными цепными группами, имеющими от 1 до 11 атомов углерода, например формильная, ацетильная, пропионильная, бутирильная, изобутирильная, пивалоильная, валерильная, изовалерильная, гексаноильная, гептаноильная, октаноильная, нонаноильная, деканоильная и ундеканоильная группы, из которых предпочтительны формильная, ацетильная, пропионильная, бутирильная, изобутирильная, пивалоильная, валерильная и гексаноильная группы.

(5) Арил-алифатические ацильные группы, в которых алифатическая ацильная группа, имеющая от 2 до 6 атомов углерода, замещена, по крайней мере, одной карбоциклической арильной группой, имеющей от 6 до 10 атмов углерода. Арильная группа может быть такой, как определено и проиллюстрировано в (3) выше. Может быть от 1 до 3 таких арильных заместителей, предпочтительно один. Примеры таких арил-алифатических ацильных групп включают фенилацетильную, 3-фенилпропионильную, 4-фенилбутирильную, 5-фенилпентаноильную, 6-фенилгексаноильную, α-метилфенилацетильную и α,α-диметилфенилацетильную группы, из которых фенилацетильная группа предпочтительна.

(6) Ароматические ацильные группы, имеющие от 7 до 11 атомов углерода, в которых ароматическая часть является карбоциклической арильной группой, которая может быть такой, как определено и проиллюстрировано в (3) выше, например бензоильная, 1-нафтоильная и 2-нафтоильная группы, из которых бензоильная группа предпочтительна.

Группы R^a и R^b могут быть одинаковые или отличные. Если они одинаковые и обе представлены атомами водорода, то эта группа является простой незамещенной амино группой. Альтернативно, одна может быть атомом водорода, а другая может быть одной из других групп, определенных и проиллюстрированных выше, или одна может быть одной из групп, кроме водорода, определенных и проиллюстрированных выше, а другая может быть другой из групп, кроме водорода, определенных и проиллюстрированных выше, или они могут быть одинаковыми и обе могут быть одной из групп, кроме водорода, определенных и проиллюстрированных выше. В общем мы предпочитаем, чтобы обе были бы атомами водорода или чтобы одна была бы атомом водорода, а другая была бы одной из других групп, определенных и проиллюстрированных выше.

Наконец, когда R, заместитель α и/или заместитель β, представляет амино группу, предпочтительные примеры таких амино групп включают:

(1) аминогруппы, имеющие один алкильный заместитель, т.е. R^a представляет атом водорода и R^b представляет алкильную группу, например метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, изобутиламино, втор-бутиламино, т-бутиламино, пентиламино, 1-метилбутиламино, 1-этилпропиламино, 2-метилбутиламино, 3-метилбутиламино, 1,1-диметилпропиламино, 1,2-метилпропиламино, 2,2-диметилпропиламино, гексиламино, 1-метилпентиламино, 1-этилбутиламино, 2-метилпентиламино, 3-метилпентиламино, 4-метилпентиламино, 1,1-диметилбутиламино, 1,2-диметилбутиламино, 1,3-диметилбутиламино, 2,2-диметилбутиламино, 2,3-диметилбутиламино, 3,3-диметилбутиламино, 1,1,2-триметилпропиламино, 1,2,2-триметилпропиламино, гептиламино, 1-метилгексиламино, 1-этилпентиламино, 1-пропилбутиламино, 3,3-диметилпентиламино, октиламино, 1-метилгептиламино, 2-этилгексиламино и 1,1,3,3-тераметилбутиламино группы;

(2) амино группы, имеющие один аралкильный заместитель, т.е. R^a представляет атом водорода и R^b представляет аралкильную группу, например бензиламино, 2-фенилэтиламино, 1-фенилэтиламино, 3-фенилпропиламино, 2-фенилпропиламино, 1-фенилпропиламино, 4-фенилбутиламино, 1-фенилбутиламино, 5-фенилпентиламино, 1-нафтилметиламино и 2-нафтилметиламино группы;

(3) амино группы, имеющие один арильный заместитель, т.е. R^a представляет атом водорода и R^b представляет арильную группу, например фениламино, 1-нафтиламино и 2-нафтиламино группы;

(4) амино группы, имеющие один алифатический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет атом водорода и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например формиламино, ацетиламино, пропиониламино, бутириламино, изобутириламино, пивалоиламино, пентаноиламино, гексаноиламино, гептаноиламино, октаноиламино, нонаноиламино, деканоиламино и ундеканоиламино группы;

(5) амино группы, имеющие один арил-алифатический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет атом водорода и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например фенилацетиламино, 3-фенилпропиониламино, 4-фенилбутириламино, 5-фенилпентаноиламино, 6-фенилгексаноиламино, α-метилфенилацетиламино и α,α-

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

диметилфенилацетиламино группы;

(6) амино группы, имеющие один ароматический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет атом водорода и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например бензоиламино, 1-нафтоиламино и 2-нафтоиламино группы;

(7) амино группы, имеющие два алкильных заместителя, т.е. R^a и R^b оба представляют алкильные группы, которые могут быть одинаковыми или различными, например диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино и N-метил-N-пентиламино группы;

(8) амино группы, имеющие один алкильный заместитель и один аралкильный заместитель, т. е. R^a представляет алкильную группу и R^b представляет аралкильную группу, например N-этил-N-бензиламино, N-т-бутил-N-бензиламино и N-гексил-N-бензиламино группу;

(9) амино группы, имеющие один алкильный заместитель и один арильный заместитель, т.е. R^a представляет алкильную группу и R^b представляет арильную групп, например N-метил-N-фениламино, N-этил-N-фениламино и N-октил-N-фениламино группы;

(10) амино группы, имеющие один алкильный заместитель и один алифатический ацильный заместитель, т. е. R^a представляет алкильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например, N-пропил-N-ацетиламино, N-пентил-N-пропиониламино и N-этил-N-гексаноиламино группы;

(11) амино группы, имеющие один алкильный заместитель и один арил-алифатический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет алкильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например N-этил-N-фенилацетиламино, N-изопропил-N-(2-фенилпропионил)амино и N-метил-N-(6-фенилгексаноил)амино группы;

(12) амино группы, имеющие один алкильный заместитель и один ароматический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет алкильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например N-метил-N-бензоиламино, N-втор-бутил-N-бензоиламино и N-гептил-N-бензоиламино группы;

(13) амино группы, имеющие два аралкильных заместителя, т.е. R^a и R^b оба представляют аралкильные группы, которые могут быть одинаковыми или различными, например дибензиламино, N-бензил-N-(3-фенилпропил)амино и N-бензил-N-(2-нафтилметил)амино группы;

(14) амино группы, имеющие один аралкильный заместитель и один арильный заместитель, т. е. R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет арильную группу, например N-бензил-N-фениламино и N-(3-фенилпропил)-N-фениламино группы;

(15) амино группы, имеющие один аралкильный заместитель и один алифатический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например N-бензил-N-ацетиламино, N-бензил-N-пентаноиламино группы и N-бензил-N-пропиониламино;

(16) амино группы, имеющие один аралкильный заместитель и один арил-алифатический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например N-бензил-N-фенилацетиламино и N-бензил-N-(4-фенилбутирил)амино группы;

(17) амино группы, имеющие один аралкильный заместитель и один ароматический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например N-бензил-N-бензоиламино и N-(2-фенилэтил)-N-бензоиламино группы;

(18) амино группы, имеющие два арильных заместителя, т.е. R^a и R^b оба представляют арильные группы, которые могут быть одинаковыми или различными, например дифениламино, N-(1-нафтил)-N-фениламино и N-(2-нафтил)-N-фениламино группы;

(19) амино группы, имеющие один арильный заместитель и один алифатический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет арильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например N-фенил-N-ацетиламино, N-фенил-N-пропиониламино и N-фенил-N-гексаноиламино группы;

(20) амино группы, имеющие один арильный заместитель и один арил-алифатический ацильный заместитель, т. е. R^a представляет арильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например N-фенил-N-фенилацетиламино и N-фенил-N-(4-фенилбутирил)амино группы;

(21) амино группы, имеющие один арильный заместитель и один ароматический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет арильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например N-фенил-N-бензоиламино и N-фенил-N-(2-нафтоил)амино группы;

(22) амино группы, имеющие два алифатических ацильных заместителя, т.е. R^a и R^b оба представляют алифатические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или различными, например диацетиламино, N-ацетил-N-пропиониламино и N-бутирил-N-гексаноиламино группы;

(23) амино группы, имеющие один алифатический ацильный заместитель и один арил-алифатический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет алифатическую ацильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например N-ацетил-N-фенилацетиламино, N-ацетил-N-(4-фенилбутирил)амино и N-бутирил-N-фенилацетиламино группы;

(24) амино группы, имеющие один алифатический ациальный заместитель и один ароматический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет алифатическую ацильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например N-ацетил-N-бензоилацетиламино и N-бутирил-N-(2-нафтоил)амино группы;

(25) амино группы, имеющие два арил-алифатических ацильных заместителя, т. е. R^a и R^b оба представляют

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

арил-алифатические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или различными, например N,N-дифенилацетиламино, N-фенилацетил-N-(2-фенилпропионил)амино группы;

(26) амино группы, имеющие один арил-алифатический ацильный заместитель и один ароматический ацильный заместитель, т.е. R^a представляет арил-алифатическую ацильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например N-фенилацетил-N-бензоил-амино и N-фенилацетил-N-(2-нафтоил)амино группы;

(27) амино группы, имеющие два ароматических ацильных заместителя, т.е. R^a и R^b оба представляют ароматические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или различными, например дибензоиламино и N-бензоил-N-(2-нафтоил)амино группы;

Когда заместитель α представляет алкилтио группу, то она может быть неразветвленной или разветвленной цепной алкилтио группой, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, например метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио и т-бутилтио группами.

Когда заместитель α представляет арильную группу, то она может быть карбоциклической арильной группой, имеющей от 6 до 10 атомов углерода, которая незамещена или замещена одним или более заместителям β./ Примеры незамещенных арильных групп включают фенильную, 1-нафтильную и 2-нафтильную группы. Когда арильная группа замещена, то нет никакого ограничения на число заместителей, помимо ограничения, которое может быть наложено числом способных к замещению положений и, возможно, стерическими ограничениями; таким образом, максимальное число заместителей на фенильной группе равно 5, в то время как максимальное число заместителей на нафтильной группе равно 7. В общем, однако, предпочтительным является от 1 до 3 заместителей, причем наиболее предпочтителен один заместитель.

Кроме того, когда заместитель β представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, атом галоида или группу формулы: $-NR^aR^b$, то они могут быть такими, как определено и проиллюстрировано выше, относительно соответствующей группы или атома, представленными заместителем α. Альтернативно, заместитель β может быть гидрокси группой, нитро группой, фенильной группой или трифторметильной группой.

Примеры замещенных арильных групп, которые могут быть представлены заместителем α, включают:

(1) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одной неразветвленной или разветвленной цепной алкильной группой, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, например 4-метилфенильная, 4-этилфенильная, 4-пропилфенильная, 4-изопропилфенильная, 4-бутилфенильная, 4-изобутилфенильная, 4-втор-бутилфенильная, 4-т-бутилфенильная, 4-метил-1-нафтильная, 5-этил-1-нафтильная, 8-пропил-1-нафтильная, 4-изопропил-1-нафтильная, 5-бутил-1-нафтильная, 4-изобутил-1-нафтильная, 4-втор-бутил-1-нафтильная, 4-т-бутил-1-нафтильная, 4-метил-2-нафтильная, 5-этил-2-нафтильная, 8-пропил-2-нафтильная, 4-изопропил-2-нафтильная, 5-бутил-2-нафтильная, 8-изобутил-2-нафтильная, 4-втор-бутил-2-нафтильная и 5-т-бутил-2-нафтильная группы.

(2) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одной - неразветвленной или разветвленной цепной алкокси группой, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, например 4-метоксифенильная, 4-этоксифенильная, 4-пропоксифенильная, 4-изопропоксифенильная, 4-бутоксифенильная, 4-изобутоксифенильная, 4-втор-бутоксифенильная, 4-т-бутоксифенильная, 4-метокси-1-нафтильная, 5-этокси-1-нафтильная, 8-пропокси-1-нафтильная, 4-изопропокси-1-нафтильная, 5-бутокси-1-нафтильная, 4-изобутокси-1-нафтильная, 4-втор-бутокси-1-нафтильная, 4-т-бутокси-1-нафтильная, 4-метокси-2-нафтильная, 5-этокси-2-нафтильная, 8-пропокси-2-нафтильная, 4-изопропокси-2-нафтильная, 5-бутокси-2-нафтильная, 8-изобутокси-2-нафтильная, 4-втор-бутокси-2-нафтильная и 5-т-бутокси-2-нафтильная группы.

(3) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одним атомом галоида, например 4-бромофенильная, 4-хлорофенильная, 4-фторофенильная, 4-иодофенильная, 3-хлорофенильная, 3-фторофенильная, 3-бромофенильная, 3-иодофенильная, 4-бромо-1-нафтильная, 4-хлоро-1-нафтильная, 4-фторо-1-нафтильная, 4-иодо-1-нафтильная, 5-хлоро-1-нафтильная, 5-фторо-1-нафтильная, 5-бромо-1-нафтильная, 8-хлоро-1-нафтильная, 4-фторо-2-нафтильная, 4-бромо-2-нафтильная, 4-хлоро-2-нафтильная, 4-иодо-2-нафтильная, 5-бромо-2-нафтильная, 5-хлоро-2-нафтильная, 5-фторо-2-нафтильная и 5-иодо-2-нафтильная группы.

(4) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одной гидрокси группой, например 2-гидроксифенильная, 3-гидроксифенильная, 4-гидроксифенильная, 4-гидрокси-1-нафтильная, 5-гидрокси-1-нафтильная, 8-гидрокси-1-нафтильная, 4-гидрокси-2-нафтильная, 5-гидрокси-2-нафтильная и 8-гидрокси-2-нафтильная группы.

(5) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одной нитро группой, например 2-нитрофенильная 3-нитро-фенильная, 4-нитрофенильная, 4-нитро-1-нафтильная, 5-нитро-1-нафтильная, 8-нитро-1-нафтильная, 4-нитро-2-нафтильная, 5-нитро-2-нафтильная и 8-нитро-2-нафтильная группы.

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

(6) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одной фенильной группой, например 3-фенилфенильная, 4-фенилфенильная, 4-фенил-1-нафтильная, 5-фенил-1-нафтильная, 8-фенил-1-нафтильная, 4-фенил-2-нафтильная, 5-фенил-2-нафтильная и 8-фенил-2-нафтильная группы.

(7) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одной трифторметильной группой, например 3-трифторметил-фенильная, 4-трифторметилфенильная, 4-трифторметил-1-нафтильная, 5-трифторметил-1-нафтильная, 8-трифторметил-1-нафтильная, 4-трифторметил-2-нафтильная, 5-трифтометил-2-нафтильная и 8-трифторметил-2-нафтильная группы.

(8) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одной незамещенной амино группой, например 2-аминофенильная, 3-аминофенильная, 4-аминофенильная, 4-амино-1-нафтильная и 8-амино-2-нафтильная.

(9) Арильные группы, замещенные, по крайней мере, одной замещенной амино группой, примеры которых включают:

(i) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет алкильную группу, например 3-метиламинофенильная, 4-этиламинофенильная, 3-пропиламинофенильная, 3-изопропиламинофенильная, 4-бутиламинофенильная и 3-изобутиламинофенильная группы;

(ii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода, и R^b представляет аралкильную группу, например, 4-бензиламинофенильная, 4-(2-фенилэтиламино)фенильная, 4-(1-фенилэтиламино)фенильная, 4-(4-фенилбутиламино)фенильная и 4-(1-нафтилметиламино)фенильная группы;

(iii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет арильную группу, например 4-фениламинофенильная и 4-(1-нафтиламино)фенильная группы;

(iv) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например 4-формиламинофенильная, 4-ацетиламинофенильная, 4-бутириламинофенильная, 4-пивалоиламинофенильная, 4-гексаноиламинофенильная, 4-октаноиламинофенильная и 4-ундеканоиламинофенильная группы;

(v) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например 4-фенилацетиламинофенильная, (4-(4-фенилбутириламино)фенильная, 4-(6-фенилгексаноиламино)фенильная и 4-(α-метилфенилацетиламино)фенильная и 4-(α,α-диметилфенилацетиламино)фенильная группы;

(vi) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например 4-бензоиламинофенильная, 4-(1-нафтиламино)фенильная и 4-(2-нафтоиламино)фенильная группы;

(vii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют алкильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-диметиламинофенильная, 4-диэтиламинофенильная и 4-(N-метил-N-этиламино)фенильная группы;

(viii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет аралкильную группу, например 4-(N-этил-N-бензиламино)фенильная, 4-(N-т-бутил-N-бензиламино)фенильная и 4-(N-гексил-N-бензиламино)фенильная группы;

(ix) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет арильную группу, например 4-(N-метил-N-фениламино)фенильная и 4-(N-октил-N-фениламино)фенильная группы;

(x) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например 4-(N-пропил-N-ацетиламино)фенильная и 4-(N-этил-N-гексаноиламино)фенильная группы;

(xi) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группы, например 4-(N-этил-N-фенилацетиламино)фенильная и 4-[N-метил-N-(6-фенилгексаноил)амино]фенильная группы;

(xii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например, 4-(N-метил-N-бензолиламино)фенильная и 4-(N-гептил-N-бензоиламино)фенильная группы;

(xiii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют аралкильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-дибензиламинофенильная и 4-[N-бензил-N-(2-нафтилметил)амино]фенильная группы.

(xiv) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет арильную группу, например 4-(N-бензил-N-фениламино)фенильная и 4-[N-(3-фенилпропил)-N-фениламино]фенильная группы;

(xv) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например 4-(N-бензил-N-ацетиламино)фенильная и 4-(N-бензил-N-пентаноиламино)фенильная

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

группы;

(xvi) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например 4-(N-бензил-N-фенилацетиламино)фенильная и 4-[N-бензил-N-(4-фенилбутирил)амино]фенильная группы;

(xvii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например 4-(N-бензил-N-бензоиламино)фенильная и 4-[N-(2-фенилэтил)-N-бензоиламино]фенильная группы;

(xviii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют арильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-(дифениламино)фенильная и 4-[N-(2-нафтил)-N-фениламино] фенильная группы;

(xix) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет арильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например 4-(N-фенил-N-ацетиламино)фенильная и 4-(N-фенил-N-гексаноиламино)фенильная группы;

(xx) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет арильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например 4-(N-фенил-N-фенилацетиламино)фенильная и 4-[N-фенил-N-(4-фенилбутирил)амино]фенильная группы;

(xxi) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет арильную и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например 4-(N-фенил-N-бензоиламино)фенильная группы;

(xxii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют алифатические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-диацетиламинофенильная и 4-(N-бутирил-N-гексаноиламино)фенильная группы;

(xxiii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алифатическую ацильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например 4-(N-ацетил-N-фенилацетиламино)фенильная и 4-(N-бутирил-N-фенилацетиламино)фенильная группы;

(xxiv) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют алифатические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-(N-ацетил-N-бензоиламино)фенильная и 4-[N-бутирил-N-(2-нафтоил)амино]фенильная группы;

(xxv) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют арил-алифатические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-(N,N-дифенилацетиламино)фенильная и 4-[N-фенилацетил-N-(4-фенилбутирил)амино] фенильная группы;

(xxvi) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет арил-алифатическую группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например 4-(N-фенилацетил-N-бензоиламино)фенильная и 4-[N-фенилацетил-N-(2-нафтоил)амино]фенильная группы; и

(xxvii) арильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют ароматические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-дибензоиламинофенильная и 4-[N-бензоил-N-(2-нафтоил)амино]фенильные группы.

Когда заместитель α представляет аралкильную группу, то она представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, которая замещена карбоциклической арильной группой, имеющей от 6 до 10 атомов углерода, в карбоциклическом кольце. Арильная группа может сама по себе быть замещенной или незамещенной и, если она замещена, то заместители выбирают из заместителей β, определенных и проиллюстрированных выше. Предпочтительно, аралкильная группа имеет всего от 7 до 11 атомов углерода. Алкильная часть аралкильной группы может быть неразветвленной или разветвленной цепной алкильной группой, имеющей от 1 до 5 атомов углерода. Примеры незамещенных аралкильных групп включают бензильную, 2-фенилэтильную, 1-фенилэтильную, 3-фенилпропильную, 2-фенилпропильную, 1-фенилпропильную, 4-фенилбутильную, 1-фенилбутильную, 5-фенилпентильную, 1-нафтилметильную и 2-нафтилметильную группы. Когда арильная часть аралкильной группы является замещенной, то нет никакого ограничения на число заместителей, помимо ограничения, которое может быть наложено числом способных к замещению положений, и возможно, стерическими ограничениями; таким образом, максимальное число заместителей на фенильной группе составляет 5, в то время как максимальное число заместителей на нафтильной группе составляет 7. В общем, однако, предпочтительным является от 1 до 3 заместителей, причем один заместитель обычно более предпочтителен.

Кроме того, когда заместитель β представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, атом галоида или группу формулы: $-NR^aR^b$, то они могут быть такими, как определено и проиллюстрировано выше, относительно соответствующей группы или атома, представленными заместителем α.

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Альтернативно, заместитель β может быть гидрокси группой, нитро группой, фенильной группой или трифторметильной группой.

Примеры замещенных арильных групп, которые могут быть представлены заместителем α, включают:

(1) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одной неразветвленной или разветвленной цепной алкильной группой, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, например 4-метилбензильная, 4-этилбензильная, 4-пропилбензильная, 4-изопропилбензильная, 4-бутилбензильная, 4-изобутилбензильная, 4-фтор-бутилбензильная, 4-т-бутилбензильная, 4-метил-1-нафтилметильная, 5-этил-1-нафтилметильная, 8-пропил-1-нафтилметильная, 4-изопропил-1-нафтилметильная, 5-бутил-1-нафтилметильная, 4-изобутил-1-нафтилметильная, 4-втор-бутил-1-нафтилметильная, 4-т-бутил-1-нафтилметильная, 4-метил-2-нафтилметильная, 5-этил-2-нафтилметильная, 8-пропил-2-нафтилметильная, 4-изопропил-2-нафтилметильная, 5-бутил-2-нафтилметильная, 8-изобутил-2-нафтилметильная, 4-втор-бутил-2-нафтилметильная и 5-т-бутил-2-нафтилметильная группы.

(2) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одной неразветвленной или разветвленной цепной алкокси группой, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, например 4-метоксибензильная, 4-этоксибензильная, 4-пропоксибензильная, 4-изопропоксибензильная, 4-бутоксибензильная, 4-изобутоксибензильная, 4-втор-бутоксибензильная, 4-т-бутоксибензильная, 4-метокси-1-нафтилметильная, 5-этокси-1-нафтилметильная, 8-пропокси-1-нафтилметильная, 4-изопропокси-1-нафтилметильная, 5-бутокси-1-нафтилметильная, 4-изобутокси-1-нафтилметильная, 4-втор-бутокси-1-нафтилметильная, 4-т-бутокси-1-нафтилметильная, 4-метокси-2-нафтилметильная, 5-этокси-2-нафтилметильная, 8-пропокси-2-нафтилметильная, 4-изопропокси-2-нафтилметильная, 5-бутокси-2-нафтилметильная, 8-изобутокси-2-нафтилметильная, 4-втор-бутокси-2-нафтилметильная и 5-т-бутокси-2-нафтилметильная группы.

(3) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одним атомом галоида, например 4-бромобензильная, 4-хлоробензильная, 4-фторобензильная, 4-иодобензильная, 3-хлоробензильная, 3-фторобензильная, 3-бромобензильная, 3-иодобензильная, 4-бромо-1-нафтилметильная, 4-хлоро-1-нафтилметильная, 4-фторо-1-нафтилметильная, 4-иодо-1-нафтилметильная, 5-хлоро-1-нафтилметильная, 5-фторо-1-нафтилметильная, 5-бромо-1-нафтилметильная, 8-хлоро-1-нафтилметильная, 4-фторо-2-нафтилметильная, 4-бромо-2-нафтилметильная, 4-хлоро-2-нафтилметильная, 4-иодо-2-нафтилметильная, 5-бромо-2-нафтилметильная, 5-хлоро-2-нафтилметильная, 5-фторо-2-нафтилметильная и 5-иодо-2-нафтилметильная группы.

(4) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одной гидрокси группой, например 2-гидроксибензильная, 3-гидроксибензильная, 4-гидроксибензильная, 4-гидрокси-1-нафтилметильная, 5-гидрокси-1-нафтилметильная, 8-гидрокси-1-нафтилметильная, 4-гидрокси-2-нафтилметильная, 5-гидрокси-2-нафтилметильная и 8-гидрокси-2-нафтилметильная группы.

(5) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одной нитро группой, например 2-нитробензильная, 3-нитробензильная, 4-нитробензильная, 4-нитро-1-нафтилметильная, 5-нитро-1-нафтилметильная, 8-нитро-1-нафтилметильная, 4-нитро-2-нафтилметильная, 5-нитро-2-нафтилметильная и 8-нитро-2-нафтилметильная группы.

(6) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одной фенильной группой, например 3-фенилбензильная, 4-фенилбензильная, 4-фенил-1-нафтилметильная, 5-фенил-1-нафтилметильная, 8-фенил-1-нафтилметильная, 4-фенил-2-нафтилметильная, 5-фенил-2-нафтилметильная и 8-фенил-2-нафтилметильная группы.

(7) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одной трифторметильной группой, например 3-трифторметилбензильная, 4-трифторметилбензильная, 4-трифторметил-1-нафтилметильная, 5-трифторметил-1-нафтилметильная, 8-трифторметил-1-нафтилметильная, 4-трифторметил-2-нафтилметильная, 5-трифторметил-2-нафтилметильная и 8-трифторметил-2-нафтилметильная группы.

(8) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одной незамещенной амино группой, например 2-аминобензильная, 3-аминобензильная, 4-аминобензильная, 4-амино-1-нафтилметильная и 8-амино-2-нафтилметильная.

(9) Аралкильные группы, замещенные, по крайней мере, одной замещенной амино группой, примеры которых включают:

(i) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет алкильную группу, например 3-метиламинобензильная, 4-этиламинобензильная, 3-пропиламинобензильная, 3-изопропиламинобензильная, 4-бутиламинобензильная и 3-изобутиламинобензильная группы;

(ii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет аралкильную группу, например 4-бензиламинобензильная, 4-(2-фенилэтиламино)бензильная, 4-(1-фенилэтиламино)бензильная,

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

4-(4-фенилбутиламино)бензильная и 4-(1-нафтилметиламино)бензильная группы;

(iii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет арильную группу, например 4-фениламинобензильная и 4-(1-нафтиламино)бензильная группы;

(iv) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например 4-формиламинобензильная, 4-ацетиламинобензильная, 4-бутириламинобензильная, 4-пивалоиламинобензильная, 4-гексаноиламинобензильная, 4-октаноиламинобензильная и 4-унлеканоиламинобензильная группы;

(v) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например 4-фенилацетиламинобензильная, 4-(4-фенилбутириламино)бензильная, 4-(6-фенилгексаноиламино)бензильная, 4-(а-метилфенилацетиламино)бензильная и 4-(α,α-диметилфенилацетиламино)бензильная группы;

(vi) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет атом водорода и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например 4-бензоиламинобензильная, 4-(1-нафтоиламино)бензильная и 4-(2-нафтоиламино)бензильная группы;

(vii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют алкильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-диметиламинобензильная, 4-диэтиламинобензильная и 4-(N-метил-N-этиламино)бензильная группы;

(viii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет аралкильную группу, например 4-(N-этил-N-бензиламино)бензильная, 4-(N-т-бутил-N-бензиламино)бензильная и 4-(N-гексил-N-бензиламино)бензильная группы;

(ix) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет арильную группу, например 4-(N-метил-N-фениламино)бензильная и 4-(N-октил-N-фениламино)бензильная группы;

(x) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например 4-(N-пропил-N-ацетиламино)бензильная и 4-(N-этил-N-гексаноиламино)бензильная группы;

(xi) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например 4-(N-этил-N-фенилацетиламино)бензильная и 4-[N-метил-N-(6-фенилгексаноил)амино]бензильная группы;

(xii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алкильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например 4-(N-метил-N-бензоиламино)бензильная и 4-(N-гептил-N-бензоиламино)бензильная группы:

(xiii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют аралкильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-дибензиламинобензильная и 4-[N-бензил-N-(2-нафтилметил)амино]бензильная группы.

(xiv) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет арильную группу, например 4-(N-бензил-N-фениламино)бензильная и 4-[N-(3-фенилпропил)-N-фениламино]бензильная группы;

(xv) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например 4-(N-бензил-N-ацетиламино)бензильная и 4-(N-бензил-N-пертаноиламино)бензильная группы;

(xvi) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например 4-(N-бензил-N-фенилацетиламино)бензильная и 4-[N-бензил-N-(4-фенилбутирил)амино]бензильная группы;

(xvii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет аралкильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например 4-(бензил-N-бензоиламино)бензильная и 4-[N-(2-фенилэтил)-N-бензоиламино]бензильная группы;

(xviii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют арильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например 4-(дифениламино)бензильная и 4-[N-(2-нафтил)-N-фениламино]бензильная группы;

(xix) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет арильную группу и R^b представляет алифатическую ацильную группу, например 4-(N-фенил-N-ацетиламино)бензильная и 4-(N-фенил-N-гексаноиламино)бензильная группы;

(xx) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет арильную группу и R^b представляет арилалифатическую ацильную группу, например 4-(N-фенил-N-фенилацетиламино)бензильная

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

и
4-[N-фенил-N-(4-фенилбутирил)амино]бензил
ьная группы;

(xxi) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет арильную и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например
4-(N-фенил-N-бензоиламино)бензильная группа;

(xxii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют алифатические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например
4-диацетиламинобензильная и
4-(N-бутирил-N-гексаноиламино)бензильная группы;

(xxiii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алифатическую ацильную группу и R^b представляет арил-алифатическую ацильную группу, например
4-(N-ацетил-N-фенилацетиламино)бензильна
я и
4-(N-бутирил-N-фенилацетиламино)бензильн
ая группы;

(xxiv) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет алифатическую ацильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например
4-(N-ацетил-N-бензоиламино)бензильная и
4-[N-бутирил-N-(2-нафтоил)амино]бензильная группы;

(xxv) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют арил-алифатические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например
4-(N,N-дифенилацетиламино)бензильная и
4-[N-фенилацетил-N-(4-фенилбутирил)амино]
бензильная группы;

(xxvi) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a представляет арил-алифатическую ацильную группу и R^b представляет ароматическую ацильную группу, например
4-N-фенилацетил-N-бензоиламино)бензильна
я и
4-[N-фенилацетил-N-(2-нафтоил)амино]бензи
льная группы; и

(xxvii) аралкильные группы, замещенные группой формулы: $-NR^aR^b$, где R^a и R^b оба представляют ароматические ацильные группы, которые могут быть одинаковыми или отличными, например
4-дибензоиламинобензильная и
4-[N-бензоил-N-(2-нафтоил)амино]бензильная группы.

Когда бензимидазольная группа, представленная X, имеет заместитель α в 1- и/или 2-положении, то предпочтительно, чтобы заместитель α представлял собой:

неразветвленную или разветвленную цепную алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,

арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода, которая может быть произвольно замещена одним или более заместителями β, или

неразветвленную или разветвленную цепную аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, которая может быть произвольно замещена одним или более заместителями β.

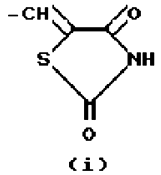
Примеры таких бензимидазольных групп, имеющих от 1 до 5 заместителей α, включают, например,
1-метилбензимидазол-2-ил,
1-этилбензимидазол-2-ил,
1-пропилбензимидазол-2-ил,
1-изопропилбензимидазол-2-ил,
1-бутилбензимидазол-2-ил,
6-метокси-1H-бензимидазол-2-ил,
5-метокси-1H-бензимидазол-2-ил,
6-метокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-метокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
1-этил-6-метоксибензимидазол-2-ил,
1-этил-5-метоксибензимидазол-2-ил,
6-метокси-1-пропилбензимидазол-2-ил,
5-метокси-1-пропилбензимидазол-2-ил,
1-изопропил-6-метоксибензимидазол-2-ил,
1-изопропил-5-метоксибензимидазол-2-ил,
1-избутил-6-метоксибензимидазол-2-ил,
1-изобутил-5-метоксибензимидазол-2-ил,
6-этокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-этокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
1-метил-6-пропоксибензимидазол-2-ил,
1-метил-5-пропоксибензимидазол-2-ил,
6-изопропокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-изопропокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-бутокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-бутокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-изобутокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-изобутокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-втор-бутокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-втор-бутокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-т-бутокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-т-бутокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-бутокси-1-пропилбензимидазол-2-ил,
5-бутокси-1-пропилбензимидазол-2-ил,
6-бензилокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-бензилокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-метокси-1,6-диметилбензимидазол-2-ил,
5-меткоси-1,5-диметилбензимидазол-2-ил,
6-бромо-5-метокси-1-метилбензимидазол-
2-ил,
5-бромо-6-метокси-1-метилбензимидазол-
2-ил,
6-этокси-6-фторо-1-метилбензимидазол-2-
ил,
6-этокси-5-фторо-1-метилбензимидазол-2-
ил,
5,7-дифторо-1-метилбензимидазол-2-ил,
4,6-дифторо-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-фторо-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-фторо-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-хлоро-1,6-диметилбензимидазол-2-ил,
6-хлоро-1,5-диметилбензимидазол-2-ил,
5-хлоро-1,6-диэтилбензимидазол-2-ил,
6-хлоро-1,5-диэтилбензимидазол-2-ил,
5-этил-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-этил-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-бромо-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-бромо-1-метилбензимидазол-2-ил,
7-бромо-1-метил-5-трифторометилбензим
идазол-2-ил,
4-бромо-1-метил-6-трифторометилбензим
идазол-2-ил,
7-хлоро-1-метил-5-трифторометилбензими
дазол-2-ил,
4-хлоро-1-метил-6-трифторометилбензими
дазол-2-ил,
1-метил-7-трифторометилбензимидазол-2-
ил,
1-метил-4-трифторометилбензимидазол-2-

RU 2125048 C1

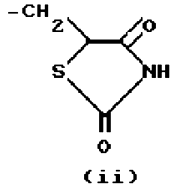
RU 2125048 C1

ил,
1-метил-5-трифторометилбензимидазол-2-ил,
1-метил-6-трифторометилбензимидазол-2-ил,
5-бромо-1,6,7-триметилбензимидазол-2-ил,
6-бромо-1,4,5-триметилбензимидазол-2-ил,
5-фторо-6-хлоро-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-фторо-5-хлоро-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-бромо-1,7-диметилбензимидазол-2-ил,
6-бромо-1,4-диметилбензимидазол-2-ил,
6-т-бутил-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-т-бутил-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-гидрокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-гидрокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
1,7-диметилбензимидазол-2-ил,
1,4-диметилбензимидазол-2-ил,
6,7-дихлоро-1-метилбензимидазол-2-ил,
4,5-дихлоро-1-метилбензимидазол-2-ил,
5,6,7-трифторо-1-метилбензимидазол-2-ил,
4,5,6-трифторо-1-метилбензимидазол-2-ил,
5-бромо-6-бензилокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-бромо-5-бензилокси-1-метилбензимидазол-2-ил,
7-хлоро-1-метилбензимидазол-2-ил,
4-хлоро-1-метилбензимидазол-2-ил,
6-гидрокси-1,5,7-триметилбензимидазол-2-ил,
5-гидрокси-1,4,6-триметилбензимидазол-2-ил,
1-метилбензимидазол-6-ил,
1-этилбензимидазол-6-ил,
1-пропилбензимидазол-6-ил,
1-изопропилбензимидазол-6-ил,
1-бутилбензимидазол-6-ил,
1-бензилбензимидазол-6-ил,
1-метилбензимидазол-7-ил,
1-этилбензимидазол-7-ил,
1-бензилбензимидазол-7-ил,
1-метилбензимидазол-4-ил,
1-метилбензимидазол-5-ил,
1,2-диметилбензимидазол-6-ил,
5-гидрокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-ил,
1-этил-5-гидрокси-4,6,7-триметилбензимидазол-2-ил,
1-бензилбензимидазол-5-ил и
5-ацетокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-ильная группы.

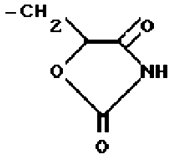
Z представляет группу формулы (i), (ii), (iii), (iv) и (v):



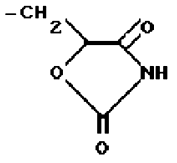
(i)



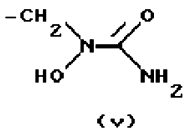
(ii)



(iii)



(iv)



(v)

Эти формулы (i), (ii), (iii), (iv) и (v) называются ниже
2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильной группой,
2,4-диоксотиазолидин-5-илметильной группой,
2,4-диоксооксазолидин-5-илметильной группой,
3,5-диоксооксадиазолидин-2-илметильной группой и
N-гидроксиуреидометильной группой соответственно.

Из соединений данного изобретения мы предпочитаем те соединения формулы (I) и их соли, в которых:

(A1) X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями α', определенными ниже:

заместитель α' представляет
алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,
алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,
бензилокси группу,
атом галоида,
гидрокси группу,
ацетокси группу,
фенилтио группу,
алкилтио группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,
трифторметильную группу,
нитро группу,
амино группу формулы: $-NR^aR^b$,

в которой R^a и R^b - одинаковые или отличные, и каждый представляет собой атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 8 атомов углерода, аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода, алифатическую ацильную группу, имеющую от 1 до 11 атомов углерода; арил-алифатическую ацильную группу, имеющую от 8 до 12 атомов углерода, или ароматическую ацильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода,

правильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода, которая незамещена или замещена, по крайней мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей β,

указанный заместитель β представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, атом галоида, гидрокси

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

группу, нитро группу, фенильную группу, трифторметильную группу или амино группу формулы: $-NR^aR^b$, в которой R^a и R^b такие, как определено выше;

или аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, которая незамещена или замещена, по крайней мере, одним из заместителей β;

и/или

(A2) R представляет атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, или атом галоида;

и особенно соединения, в которых X является таким, как определено в (A1), и R является таким, как определено в (A2).

Более предпочтительными соединениями данного изобретения являются соединения формулы (I) и их соли, в которых:

(B1) X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями α', определенными ниже;

заместитель α' представляет

алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,

алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,

бензилокси группу,

атом галоида,

гидрокси группу,

ацетокси группу,

фенилтио группу,

алкилтио группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,

трифторметильную группу,

нитро группу,

аминогруппу формулы: $-NR^aR^b$,

в которой R^a и R^b - одинаковые или отличные, и каждый представляет собой атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 8 атомов углерода, аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода, алифатическую ацильную группу, имеющую от 1 до 11 атомов углерода; арил-алифатическую ацильную группу, имеющую от 8 до 12 атомов углерода, или ароматическую ацильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода,

арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода, которая незамещена или замещена, по крайней мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей β,

заместитель β представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, атом галоида, гидрокси группу, нитро группу, фенильную группу, трифторметильную группу или амино группу формулы: $-NR^aR^b$, в которой R^a и R^b такие, как определено выше,

или аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, которая незамещена или замещена, по крайней мере, одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей β;/

и/или

(B2) Y представляет атом кислорода;

и/или

(B3) Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильную, 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную или 2,4-диоксооксазолидин-5-илметильную группу;

и/или

(B4) R представляет атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, или атома галоида;

и особенно соединения, в которых X является таким, как определено в (B1), и Y является таким, как определено в (B2), Z является таким, как определено в (B3), и R является таким, как определено в (B4).

Еще более предпочтительными соединениями данного изобретения являются те соединения формулы (I) и их соли, в которых:

(C1) X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями α', определенными ниже;

заместитель α' представляет

алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,

алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,

бензилокси группу,

атом галоида,

гидрокси группу,

ацетокси группу,

фенилтио группу,

алкилтио группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,

трифторметильную группу,

нитро группу,

амино группу формулы: $-NR^aR^b$,

в которой R^a и R^b - одинаковые или отличные, и каждый представляет собой атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 8 атомов углерода, аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода, алифатическую ацильную группу, имеющую от 1 до 11 атомов углерода, арил-алифатическую ацильную группу, имеющую от 8 до 12 атомов углерода, или ароматическую ацильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода,

арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода, которая незамещена или замещена от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из заместителей β,

заместитель β представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, атом галоида, гидрокси группу, нитро группу, фенильную группу, трифторметильную группу или амино группу формулы: $-NR^aR^b$, в которой R^a и R^b такие, как определено выше,

или аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, которая незамещена или замещена от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из заместителей β;

и/или

(C2) Y представляет атом кислорода;

и/или

(C3) Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильную, 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу;

и/или

(C4) R представляет атом водорода, метильную группу, метокси группу, этокси

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

группу, атом фтора или атом хлора;
и/или
(C5) m представляет целое число от 1 до 3;
и особенно соединения, в которых X является таким, как определено в (C1), Y является таким, как определено в (C2), Z является таким, как определено в (C3), R является таким, как определено в (C4), и m является таким, как определено в (C5).
Еще более предпочтительными соединениями данного изобретения являются те соединения формулы (I) и их соли, в которых:
(D1) X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями a", определенными ниже;
заместитель a" представляет
алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,
алкокси группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,
бензилокси группу,
атом галоида,
фенилтио группу,
алкилтио группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода,
трифторметильную группу,
гидрокси группу,
ацетокси группу,
бензильную группу или фенильную группу;
и/или
(D2) Y представляет атом кислорода;
и/или
(D3) Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу;
и/или
(D4) R представляет атом водорода, метильную группу, или метокси группу;
и/или
(D5) m представляет целое число от 1 до 3;
и особенно соединения, в которых X является таким, как определено в (D1), Y является таким, как определено в (D2), Z является таким, как определено в (D3), R является таким, как определено в (D4), и m является таким, как определено в (D5).
Еще более предпочтительными соединениями данного изобретения являются те соединения формулы (I) и их соли, в которых:
(E1) X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями a''', определенными ниже;
заместитель a''' представляет
метильную группу,
этильную группу, изопропильную группу, метокси группу,
этокси группу, пропокси группу, изопропокси группу,
бензилокси группу,
атом фтора, атом хлора,
фенилтио группу, метилтио группу, этилтио группу,
гидрокси группу,
ацетокси группу,
бензильную группу или фенильную группу;
и/или
(E2) Y представляет атом кислорода;
и/или
(E3) Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу;
и/или
(E4) R представляет атом водорода;
и/или
(E5) m представляет целое число 1 и 2;
и особенно соединения, в которых X является таким, как определено в (E1), Y является таким, как определено в (E2), Z является таким, как определено в (E3), R является таким, как определено в (E4), и m является таким, как определено в (E5).
Наиболее предпочтительными соединениями данного изобретения являются те соединения формулы (I) и их соли, в которых:
(F1) X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями a'''', определенными ниже;
заместитель a'''' представляет
метильную группу, метокси группу,
гидрокси группу, бензильную группу или ацетокси группу;
и/или
(F2) Y представляет атом кислорода;
(F3) Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу;
и/или
(F4) R представляет атом водорода;
и/или
(F5) m представляет целое число 1;
и особенно соединения, в которых X является таким, как определено в (F1), Y является таким, как определено в (F2), Z является таким, как определено в (F3), R является таким, как определено в (F4), и m является таким, как определено в (F5).
Соединения данного изобретения каждое содержит основную группу в своей молекуле и поэтому может быть превращено в соли с кислотами обычными методами. Нет конкретного ограничения на природу таких солей при условии, что, когда соединения должны быть использованы в медицинских целях, эти соединения должны быть фармацевтически приемлемыми, т.е. не менее активны, или приемлемо менее активными, не более токсичными, или приемлемо более токсичными, чем родственное соединение. Однако, когда соединение подлежит использованию для не медицинских целей, например в качестве интермедиата при получении других соединений, даже это ограничение не применяют, и тогда не существует никакого ограничения на природу солей, которые могут быть получены. Примеры таких солей включают: соли с минеральными кислотами, в частности, галоидводородные кислоты (такие, как фтористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота или хлористоводородная кислота), азотная кислота, хлорная кислота, угольная кислота, серная кислота или фосфорная кислота; соли с низшими алкилсульфоновыми кислотами, такими как метансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота или этансульфоновая кислота; соли с арилсульфоновыми кислотами, такими как бензолсульфоновая кислота или п-толуолсульфоновая кислота; соли с органическими карбоновыми кислотами, такими как уксусная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота,

RU 2125048 C1
RU 2125048 C1

янтарная кислота, бензойная кислота, миндальная кислота, аскорбиновая кислота, молочная кислота, глюконовая кислота и лимонная кислота; и соли с аминокислотами, такие как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота. Мы предпочитаем фармацевтически приемлемые соли.

Кроме того, соединение данного изобретения может быть превращено в соль с основанием обычными способами. Примеры таких солей включают: соли с щелочным металлом, таким как натрий, калий или литий; соли со щелочноземельным металлом, таким как барий или кальций: соли с другим металлом, таким как магний или алюминий. Мы предпочитаем фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы (I) данного изобретения могут существовать в форме различных изомеров благодаря присутствию асимметричных атомов углерода. Так, когда Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу или 2,4-диоксооксазолидин-5-илметильную группу, углеродный атом в 5-положении является асимметричным. Хотя эти изомеры все представлены здесь с помощью единственной молекулярной формулы (I), данное изобретение включает как индивидуальные, изолированные изомеры, так и смеси, включая их рацематы, и эти изомеры могут присутствовать в таких смесях в любых пропорциях. Когда используют методы стереоспецифического синтеза или используют оптически активные соединения в качестве исходных веществ, индивидуальные изомеры могут быть получены непосредственно; с другой стороны, если получают смесь изомеров, то индивидуальные изомеры можно получить путем обычных техник разделения.

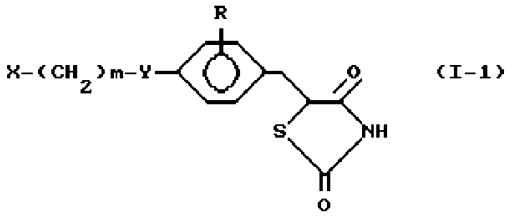
Соединения формулы (I), в которой Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную, 2,4-диоксооксазолидин-илметильную, 2,4-диоксооксазолидин-5-илметильную или 3,5-диоксооксадиазолидин-2-илметильную группу, могут существовать в форме различных таутомерных изомеров, как показано в следующих схемах а, β,γ и δ соответственно, приведенных в конце описания:

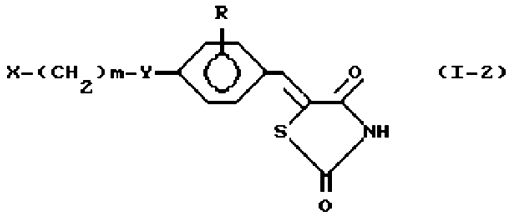
В вышеупомянутой формуле (I) все таутомеры на ее основе и смеси эквивалентных слоев или неэквивалентных весов этих таутомеров представлены одной формулой. Таким образом, все из эти изомеры и смеси этих изомеров охватываются данным изобретением.

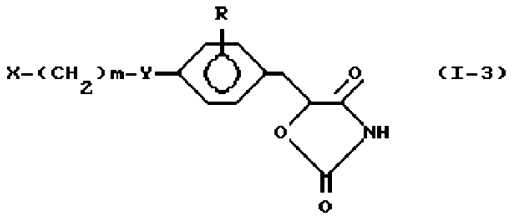
Кроме того, данное изобретение включает также все сольваты, например гидраты, соединений формулы (I) и их солей, в том случае, когда соответствующее соединение способно образовывать сольват.

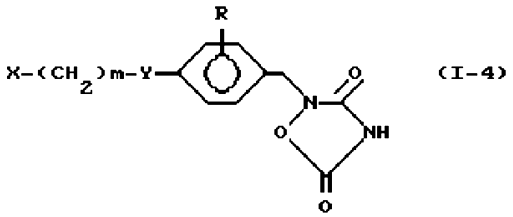
Данное изобретение также охватывает все соединения, которые могут превращаться в живом организме млекопитающего, например человека, в соединение формулы (I) или его соль под влиянием метаболизма, т.е., так называемые "про-препараты" соединений формулы (I) и их солей.

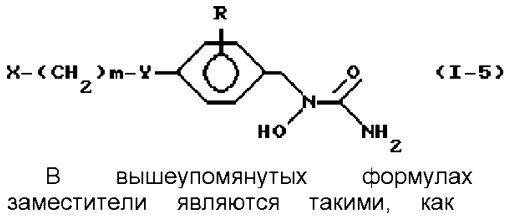
Примеры некоторых соединений данного изобретения представлены следующими формулами с (I-1) по (I-5):











В вышеупомянутых формулах заместители являются такими, как определено в следующей одной из Таблиц 1-5, соответственно. Т.е., Таблица 1 относится к формуле (I-1), Таблица 2 относится к формуле (I-2), и аналогично по отношению к другим Таблицам вплоть до 5, которая относится к формуле (I-5). В Таблицах использованы следующие сокращения:

Bu бутил
i-Bu изобутил
s-Bu втор-бутил
t-Bu т-бутил
Bz бензол
Et этил
Me метил
Pr пропил
i-Pr изопропил

Из соединений, перечисленных ниже, мы, в частности, предпочитаем следующие, т. е., Соединения N 1-11, 1-16, 1-18, 1-22, 1-27, 1-49, 1-50, 1-54, 1-56, 1-98, 1-100, 1-109, 1-129, 1-146, 1-155, 1-156, 1-229, 1-237, 1-238, 1-247, 1-250, 2-11, 2-49, 2-146, 2-229, 2-237, 2-250, 3-11, 3-49, 3-146, 3-229, 3-237, 3-250, 4-11, 4-49, 4-146, 4-229, 4-237, 4-250, 5-11, 5-49, 5-146, 5-229, 5-237 и 5-250, из которых Соединения N 1-11, 1-16, 1-18, 1-22, 1-27, 1-49, 1-50, 1-54, 1-56, 1-98, 1-100, 1-109, 1-129,

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

1-146, 1-229, 1-237, 1-238, 1-247, 1-250, 2-11, 2-49, 2-146, 2-229, 2-237, 2-250, 3-11, 3-49, 3-146, 3-229, 3-237 и 3-250 более предпочтительны. Еще более предпочтительными являются Соединения N 1-11, 1-16, 1-27, 1-49, 1-50, 1-54, 1-98, 1-100, 1-109, 1-129, 1-146, 1-229, 1-237, 1-238 и 1-250.

Наиболее предпочтительными соединениями являются:

1-11.

5-[4-(1-Метилбензимидазол-2-илметокси)бензил]-тиазолидин-2,4-дион;

1-49.

5-[4-(6-Метокси-1-метилбензимидазол-2-илметокси)бензил] -тиазолидин-2,4-дион;

1-146.

5-[4-(5-Метокси-1-метилбензимидазол-2-илметокси)бензил]-тиазолидин-2,4-дион;

1-229. 5-[-(1-Бензилбензимидазол-5-илметокси)бензил]-тиазолидин-2,4-дион;

1-237. 5-[4-(5-Гидрокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-илметокси)-бензил] тиазолидин-2,4-дион и

1-250.

5-[4-(5-Ацетокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-илметокси)-бензил] тиазолидин-2,4-дион,

и его фармацевтические приемлемые соли.

Соединения данного изобретения можно получить рядом способов, хорошо известных в данной области, для получения соединений этого общего типа. Например, их можно получить путем следующих Реакционных Схем A, B, D и E, приведенных в конце описания.

Реакционная схема A

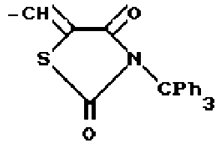
Реакционная схема обеспечивает получение соединений формулы (i), в которой Z представляет любую из групп формулы (i), (ii), (iii) и (iv), т.е. соединений (Ia).

В упомянутых формулах:

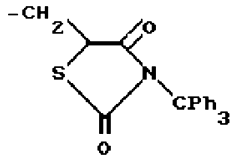
X, Y, R и m - такие, как определено выше;

R' представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода, которая может быть неразветвленной или разветвленной цепной группой, например любой из алкильных групп, имеющих от 1 до 5 углеродных атомов, и которая входит в примеры групп, которые могут быть представлены вышеупомянутыми R^a и R^b, в частности метильная, этильная или бутильная группа;

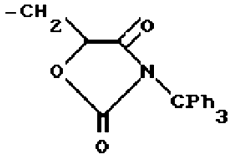
Z' представляет группу формулы (i'), (ii'), (iii') или (iv'):



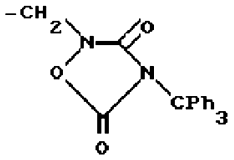
(i')



(ii')



(iii')



(iv')

(в которой Rh представляет фенильную группу);

и Z" представляет группу формулы (i), (ii), (iii) или (iv), определенные выше.

Стадия A1

В стадии A1 этой реакционной схемы, соединение формулы (III) получают путем восстановления соединения формулы (II).

Реакцию обычно проводят путем восстановления, используя восстанавливающий агент.

Не существует конкретного ограничения по природе используемых восстанавливающих агентов для этой реакции, и любой восстанавливающий агент, обычно используемый в реакциях этого типа, в равной степени может быть использован здесь. Примерами подходящих восстанавливающих агентов являются гидриды металлов, таких как литий борогидрид, натрий борогидрид, натрий цианоборогидрид, литийалюминий гидрид и диизопропилалюминий гидрид.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет конкретного ограничения по природе растворителя, подлежащего использованию, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включенные в реакцию реагенты и что он может растворять реагенты, по крайней мере, до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре в интервале от температуры охлаждения льдом до нагревания, например, до температуры кипения реакционной среды, предпочтительно при температуре охлаждения льдом или при температуре, близкой к комнатной. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов, в частности восстанавливающего агента, и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше условиях реакции, обычно достаточным

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

является период времени проведения реакции от 0,5 часа до нескольких дней.

Реакцию обычно проводят в спирте или в смеси спиртов и других органических растворителей в присутствии литий борогидрида при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси на протяжении периода от 1 часа до 1 дня; или в углеводороде или в эфире в присутствии литийалюминий гидрида или диизобутилалюминий гидрида при охлаждении или нагревании в течение периода времени от 1 до 10 часов.

Стадия А2

В стадии А2 получают соединение формулы (V) путем взаимодействия соединения формулы (III), полученного, как описано в Стадии А1, и соединения формулы (IV), используя mitsunobu реакцию (O. mitsunobu: Syntnesis, 1 (1981).

Реакцию обычно проводят в растворителе в присутствии, по крайней мере, одного азо соединения и, по крайней мере, одного фосфина.

Не существует конкретного ограничения по природе используемого азо соединения, и любые азо соединения, обычно используемые в этом типе реакции, в равной степени могут быть здесь использованы. Примерами таких азо соединений являются диэтил азодикарбоксилат и 1'1 - (азодикарбонил) - дипиперидин. Аналогично нет особых ограничений по природе используемых фосфинов, и примерами их являются трифенилфосфин и трибутилфосфин.

Реакцию обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты, и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, метиленхлорид или 1,2-дихлорэтан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфоной кислоты; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре в интервале от комнатной до нагревания, например до температуры кипения реакционной среды, более предпочтительно в диапазоне температур от комнатной до 60°С. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов, в частности восстанавливающего агента, и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких часов до нескольких дней, более предпочтительно от 5 часов до 3 дней.

Стадия А3

В стадии А3, получают соединение формулы (Ia) путем снятия защиты с атома азота в соединении формулы (V). Это может быть достигнуто с помощью обычных реакций, например путем обработки кислотой или при помощи каталитической гидрогенизации.

В том случае, когда проводят реакцию, используя кислоту, нет конкретного ограничения на природу используемой кислоты, и здесь может быть использована в равной степени любая кислота, обычно применяемая для реакций этого типа. Примерами подходящих кислот являются трифторуксусная кислота, трифторметансульфоновая кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота и серная кислота в присутствии или отсутствии растворителя. В случае использования растворителя нет конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты, и что он может, по крайней мере, до некоторой степени, растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, метиленхлорид или четыреххлористый углерод; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; сложные эфиры, такие как этилацетат или метилацетат; вода и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре в интервале от температуры охлаждения льдом до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться, в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов, в частности восстанавливающего агента, и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких десятком минут до нескольких десятков часов, более предпочтительно от 0,5 до 10 часов.

Эта стадия может быть осуществлена путем каталитического гидрирования соединения формулы (V). Нет конкретного ограничения на природу используемых катализаторов, и здесь можно использовать в равной степени любые катализаторы гидрирования, обычно используемые для этого типа реакции. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, метиленхлорид или четыреххлористый углерод; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

или диоксан; спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре в интервале от комнатной до нагревания, например при температуре кипения реакционной среды, предпочтительно при комнатной или при нагревании. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких часов до нескольких дней, более предпочтительно от 1 часа до 1 дня.

Реакционная Схема B

Это способ, который можно использовать для получения соединений формулы (I), в которой Y представляет атом кислорода и Z представляет группу формулы (i) или (ii), т.е.
2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильную или 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу, т. е. соединений формул (VII) и (VIII) соответственно.

Стадия B1

В стадии B1 получают соединение формулы (VI) путем обработки соединения формулы (III) основанием (первая стадия) и затем путем взаимодействия образовавшегося продукта с производным п-фторобензальдегида формулы (VIa), таким как 2-метокси-4-фторобензальдегид или 3-метил-4-фторобензальдегид (вторая стадия).

Не существует конкретного ограничения на природу используемого основания на первой стадии, и здесь может быть использовано в равной степени любое основание, обычно используемое для этого типа реакции. Примером такого основания является гидрид натрия.

Реакцию на первой стадии обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Нет конкретного ограничения для природы подлежащего использованию растворителя, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре в интервале от охлаждения льдом до нагревания, например до температуры кипения реакционной среды, предпочтительно при комнатной или при нагревании. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции от нескольких десятков минут до одного дня, более предпочтительно от 1 до 10 часов.

По завершении первой стадии реакции, вторую стадию можно осуществить путем добавления производного п-фторобензальдегида формулы (VIa) к реакционной смеси, и затем предоставления возможности смеси взаимодействовать. Нет необходимости выделять продукт реакции первой стадии до проведения второй стадии.

Реакцию второй стадии можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре в интервале от комнатной до нагревания, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких десятков минут до нескольких дней.

Стадия B2

В стадии B2, получают соединение формулы (VII) путем взаимодействия соединения формулы (VI) с тиазолидин-2,4-дионом формулы (VIIa).

Реакцию можно проводить в присутствии или отсутствии катализатора, и нет конкретного ограничения на природу используемого катализатора, здесь можно использовать в равной степени любой катализатор, используемый в этом типе реакции. Примерами таких катализаторов являются ацетат натрия, ацетат пиперидиния и бензоат пиперидиния.

Реакцию обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты;

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ или 1,2-дихлорэтан; нитрилы, такие как ацетонитрил или пропионитрил; сложные эфиры, такие как этилформиат или этилацетат; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при нагревании, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от 1 до 50 часов.

Полученное соединение формулы (VII) представляет соединение данного изобретения и оно может быть требуемым продуктом; альтернативно его можно подвергнуть необязательной стадии B3.

Стадия B3

В стадии B3 получают соединение формулы (VIII) путем восстановления соединения формулы (VII) посредством каталитического гидрирования. Нет конкретного ограничения на природу используемых катализаторов, и здесь можно использовать в равной степени любые катализаторы гидрирования, используемые в этом типе реакции. Примерами таких катализаторов являются палладий-на-углероде и палладиевая чернь, предпочтительно палладий-на-углероде.

Реакцию обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловые эфир, тетрагидрофуран или диоксан; спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота или пропионовая кислота; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию обычно проводят при атмосферном давлении или при повышенном давлении, предпочтительно при повышенном давлении.

Реакцию можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при комнатной температуре или при нагревании, например, до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких часов до нескольких дней, более предпочтительно от 1 часа до 1 дня.

Эту стадию можно также осуществить обработкой соединения формулы (VII) гидридом металла по методике, раскрытой в WO 93/1309A.

Реакционная Схема C

По этой схеме получают соединение формулы (I), в которой Z находится в пара-положении и представляет собой группу формулы (V), т.е., соединение формулы (X), или в котором Z находится в пара-положении и представляет собой группу формулы (iv), т.е., соединение формулы (XI).

В упомянутой формуле R, X и m - такие, как определено выше.

Стадия C1

В стадии C1 получают соединение формулы (IX) путем взаимодействия соединения формулы (VI) (которое можно получить, как описано по стадии B1 Реакционной Схемы B) с гидроксиламином (предпочтительно в виде гидрохлорида) на первой стадии и затем на второй стадии путем восстановления этого продукта.

Реакцию соединения формулы (VI) с гидроксиламином (гидрохлоридом) в основном осуществляют предпочтительно в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, которые могут быть алифатическими или ароматическими, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ или 1,2-дихлорэтан; нитрилы, такие как ацетонитрил или пропионитрил; сложные эфиры, такие как этилформат или этилацетат; амины, такие как пиридин, триэтиламин или N,N-диизопропил-N-этиламин; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре в интервале от комнатной до нагревания, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких часов до нескольких десятков часов.

Последующее восстановление во второй ступени этой стадии можно проводить путем гидрирования в присутствии восстанавливающего агента. Нет конкретного ограничения на природу используемого восстанавливающего агента, и здесь можно использовать в равной степени любой восстанавливающий агент, используемый в этом типе реакции. Примерами таких восстанавливающих агентов являются гидриды металлов, такие как литийалюминий гидрид, диизобутилалюминий гидрид, литий борогидрид, борогидрид натрия или цианоборогидрид.

Вторую ступень реакции обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан или тетрагидрофуран; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре в интервале от охлаждения льдом до нагревания, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких десятков минут до одного дня, более предпочтительно от 1 до 10 часов.

Стадия С2

В стадии С2, получают соединение формулы (X) путем взаимодействия соединения формулы (IX) с триметилсилил изоцианатом, Me_3SiNCO (Me представляет метильную группу).

Реакцию обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан или тетрагидрофуран; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ или 1,2-дихлорэтан; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре при охлаждении льдом до нагревания, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких десятков минут до нескольких дней.

Полученное соединение формулы (X) представляет соединение данного изобретения. Однако при желании соединение формулы (IX) может быть подвергнуто необязательной Стадии С3.

Стадия С3

В стадии С3 получают соединение формулы (XI) путем взаимодействия соединения формулы (IX) с (N-(хлоркарбонил)изоцианатом, Cl.CO.NCO.

Реакцию обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, которые могут быть алифатическими или ароматическими, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ или 1,2-дихлорэтан; нитрилы, такие как ацетонитрил или пропионитрил; сложные эфиры, такие как этилформамиат или этилацетат; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять при широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре при охлаждении льдом до нагревания, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от нескольких десятков минут до нескольких десятков часов.

Реакционная Схема D

Это способ, который может быть использован для получения соединений формулы (I), в которой Z представляет группу формулы (ii) или (iii), т.е. 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную или 2,4-диоксооксазолидин-5-илметильную группу, т.е. соединений формулы (XV).

В упомянутых формулах:

X, Y, R и m - такие, как определено выше;

Y' представляет атом кислорода или серы;

Q представляет низшую алкоксикарбонильную группу, формильную группу, защищенную формильную группу, карбоксильную группу или гидрокси группу; и

Гало представляет атом галоида.

Стадия D1

В стадии D1 получают соединение формулы (XIV) путем взаимодействия соединения формулы (XII) с соединением формулы (XIII) в присутствии основания.

Нет конкретного ограничения на природу используемого основания, и здесь может быть в равной степени использовано любое основание, обычно используемое в этом типе реакции; примеры таких оснований включают: неорганические основания, например гидриды (такие как гидрид натрия или гидрид калия) и карбонаты (такие как карбонат калия или карбонат цезия); и органические основания, такие как триэтиламин.

Реакцию обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, которые могут быть алифатическими или ароматическими, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре от охлаждения льдом до нагревания, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от 0,5 часа до нескольких дней.

Реакцию наиболее предпочтительно проводят при охлаждении или при комнатной температуре в амиде или в смеси, по крайней мере, одного амида с, по крайней мере, одним другим органическим растворителем в присутствии гидрида натрия и на протяжении периода от 1 до 10 часов.

Соединения формулы (XIV), которые получают по этому способу, являются важными интермедиатами для получения соединений формулы (I) данного изобретения, а также для получения других ценных соединений. Эти соединения формулы (XIV) также составляют часть данного изобретения.

Стадия D2

В стадии D2 получают соединения формулы (XV) при помощи одного из следующих двух способов (a) и (b).

Стадия D2(a)

Соединение формулы (XV) может быть получено путем взаимодействия соединения формулы (XIV), в которой Q представляет низший алкоксикарбонильную группу, с производным 1,2-диаминобензола.

Когда Q представляет низшую алкоксикарбонильную группу, то она предпочтительно имеет всего от 2 до 7 атомов углерода (т.е. алкокси часть имеет от 1 до 6 атомов углерода) и может быть неразветвленной или разветвленной цепной группой. Примеры таких групп включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, т-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, изопентилоксикарбонил, неопентилоксикарбонил, 2-метилбутоксикарбонил, 1-этилпропоксикарбонил, 4-метилпентолоксикарбонил, 3-метилпентилоксикарбонил, 2-метилпентилоксикарбонил, 1-метилпентилоксикарбонил, 3,3-диметилбутоксикарбонил, 2,2-диметилбутоксикарбонил, 1,1-диметилбутоксикарбонил, 1,2-диметилбутоксикарбонил, 1,3-диметилбутоксикарбонил, 2,3-диметилбутоксикарбонил, 2-этилбутоксикарбонил, гексилоксикарбонил и изогексилоксикарбонильную группы. Среди них мы предпочитает следующие алкоксикарбонильные группы, имеющие от 2 до 5 атомов углерода, предпочтительно метоксикарбонильную, этоксикарбонильную, пропоксикарбонильную, изопропоксикарбонильную, бутоксикарбонильную и изобутоксикарбонильную группы, более предпочтительно метоксикарбонильную и этоксикарбонильную группы и наиболее предпочтительно этоксикарбонильную группу.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии или отсутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, предпочтительно

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол или ксилол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; спирты, такие как метанол, этанол или бутанол; кислоты, такие как уксусная кислота или пропионовая кислота; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при нагревании, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от 3 часов до нескольких дней.

Реакцию наиболее предпочтительно проводят в отсутствии растворителя при нагревании при температуре от 50°C до 150 °C на протяжении периода от 5 часов до 2 дней.

Стадия D2(b)

В качестве альтернативы соединение формулы (XV) можно получить путем взаимодействия соединения формулы (XIV), в которой Q представляет формильную группу, на первой ступени с производным 1,2-диаминобензола и затем на второй ступени обработкой продукта окисляющим агентом.

Реакцию на первой ступени обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, которые могут быть алифатическими или ароматическими, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан или 1,2-диметоксиэтан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол; кислоты, такие как уксусная кислота или пропионовая кислота; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при приблизительно комнатной температуре или при нагревании, например, до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от 1 часа до нескольких дней.

Затем продукт обрабатывают на второй ступени окисляющим агентом. Нет конкретного ограничения по природе используемого окисляющего агента, и здесь может быть использован в равной степени любой окисляющий агент, обычно применяемый в этом типе реакции. Примеры таких окисляющих агентов включают иод, оксид серебра и тетраацетат свинца, среди которых предпочтителен иод.

Обработку окисляющим агентом на этой второй ступени обычно и предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Нет конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают растворители, цитированные выше для использования на первой ступени, предпочтительно простые эфиры.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при нагревании. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от 1 часа до нескольких дней.

В соединении формулы (XIV), где Q представляет защищенную формильную группу, формил-защищающую группу можно удалить до того, как соединение будет подвергнуто реакции стадии D2. Примеры таких защищенных формильных группу включают: например диметоксиметильную, диэтоксиметильную, 1,3-диоксан-2-ильную, 1,3-диоксолан-2-ильную, 1,3-дитиан-2-ильную и 1,3-дитиолан-2-ильную группы. Формил-защищающую группу можно удалить с помощью обычных способов, хорошо известных в данной области, например путем контактирования соединения формулы (XIV) с обычным снимающим защиту (deprotecting) агентом в условиях, обычно используемых для снятия защиты. Эти условия описаны T.W. Green: Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley and Sons Ed.) или J.F.W. McOmie: Protective Groups in Organic Chemistry (Plenum Press Ed.).

Реакционная Схема E

Это способ, который можно использовать для получения соединений формулы (I), в которой Z представляет группу формулы (ii) или (iii), т.е. 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную или

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

2,4-диоксооксахолидин-5-илметильную группу, т.е. соединений формулы (XV).

В упомянутых формулах, Q, X, Y, R, R', гало и m являются такими, как определено выше.

Стадия E1

В стадии E1 получают соединение формулы (XVIII) путем взаимодействия соединения формулы (XII) с соединением формулы (XVI) в присутствии основания. Эта реакция, в основном, является такой же, как описана в Стадии D1 Реакционной Схемы D и ее можно осуществить, используя те же самые реагенты и условия реакции.

Стадия E2

В Стадии E2 получают соединение (XVIII) путем восстановления соединения формулы (XVII).

Реакция может быть осуществлена путем обычного каталитического гидрирования или при помощи использования любого восстанавливающего агента, способного восстанавливать нитро группу с образованием амино группы, такого как цинк-уксусная кислота или олово-хлористоводородная кислота. Это - обычный тип реакции, и условия реакции, растворители и т.д., которые могут быть использованы, хорошо известны в данной области техники.

Стадия E3

В Стадии E3, получают соединение формулы (XIX), подвергая соединение формулы (XVIII) Meerwein реакции арилирования.

Условия, используемые для реакции, хорошо известны и, в целом, являются аналогичными условиям, описанным в Japanese Patent Kokai Application N Sho 55-22657, или условиям, сообщаемым S. Oae et al.: Bull. Chem. Soc. Japan, 53, 1065 (1980).

Стадия E4

В стадии E4 получают соединение формулы (XIV) путем взаимодействия соединения формулы (XIX) с мочевиной или тиомочевиной и затем подвергают этот продукт гидролизу.

Условия, используемые для этой реакции, хорошо известны и, в общем, являются аналогичными условиям, описанным в Japanese Patent Kokai Application N Sho 55-22657.

Стадия E5

В Стадии E5 получают соединение формулы (XV) из соединения (XIV) при помощи одной из Стадий D(a) и D(b). Реакция полностью аналогична реакции, представленной этими Стадиями и ее можно выполнить, используя те же самые реагенты и условия реакции.

В вышеописанных стадиях продукты каждой стадии можно, при желании, выделить из реакционной смеси при помощи обычного способа в конце каждой реакции и, при необходимости, полученные соединения далее могут быть очищены с помощью обычного способа, например колоночной хроматографии, перекристаллизации, переосаждения или подобных хорошо известных методик. Пример одной такой техники включает: добавление растворителя к реакционной смеси; экстракцию требуемого соединения; и, наконец, дистилляцию растворителя из экстракта. Чтобы получить требуемое соединение в виде чистого образца, полученный остаток может быть очищен при помощи колоночной хроматографии на силикагеле или подобном адсорбенте.

Получение исходных веществ

Реакционная Схема F

Это способ, который может быть использован для получения соединений формулы (II), в которой X представляет 1-бензимидазолильную группу, т.е. соединение формулы (IIa). Схема приведена в конце описания.

В вышеупомянутых формулах, R', m и Гало являются такими же, как определено выше; и R" представляет атом водорода или алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Бензимидазольное кольцо в соединениях формул (XXII) и (IIa) может быть незамещенным или оно может быть замещено в каком-либо одном или более 2-, 4-, 5-, 6- и 7-положениях заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей α, определенных и проиллюстрированных выше. Аналогично бензольное кольцо соединения формулы (XX) может быть незамещенным или оно может иметь от 1 до 4 заместителей, выбранных из группы, состоящей из заместителей α, определенных и проиллюстрированных выше. Кроме того, атом водорода, указанный в соединении формулы (XXI), может быть замещен одним из заместителей α. В том случае когда присутствует один или более заместителей α в каком-либо из соединений формул (XX), (XXI), (XXII) и (IIa), он предпочтительно представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода в карбоциклическом кольце или аралкильную группу, имеющую всего от 7 до 11 атомов углерода в арильной и алкильной частях; арильную и аралкильную группы, которые могут быть незамещенными или они могут быть замещены предпочтительно от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из заместителей β, определенных и проиллюстрированных выше.

Когда R" представляет низшую алкильную группу, то она может быть неразветвленной или разветвленной цепной алкильной группой, имеющей от 1 до 6 атомов углерода; примеры таких групп включают: метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, т-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 2-метилбутил, 1-этилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-этилбутил, гексил и изогексильную группы. Из них мы предпочитаем алкильные группы, имеющие от 1 до 4 атомов углерода; наиболее предпочтительны метильная или этильная группы.

Стадия F1

В стадии F1 получают соединение формулы (XXII) путем взаимодействия соединения формулы (XX) с соединением формулы (XXI). Эта реакция, в основном, такая же, как описана в Стадии D2 Реакционной Схемы D, и ее можно осуществить, используя те же самые реагенты и условия реакции.

Стадия F2

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

В Стадии F2 получают соединение формулы (IIa) путем конденсации соединения формулы (XXII) с соединением формулы (XXIII). Это хорошо известный тип реакции, и она может быть осуществлена при помощи хорошо известных методик, например такой, как описано в Liebigs Ann. Chem., 1078 (1983).

Реакционная Схема G

Это способ, который может быть использован для получения соединений формулы (II), в которой X представляет бензимидазольную группу, которая замещена группой формулы: $-(CH_2)_{m-1}-COOR'$, в 4-, 5-, 6- и 7-положении, т.е. соединение формулы (IIb). Схема приведена в конце описания.

В упомянутых формулах, R' и m являются такими, как определено выше.

Бензимидазольное кольцо в соединении формулы (IIb) может быть незамещенным или оно может быть замещено в от 1 до 5 из 1-, 2-, 4-, 5-, 6- и 7-положений заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей α, определенных и проиллюстрированых выше. Аналогично бензольное кольцо соединений формул (XXIV), (XXV) и (XXVI) может быть незамещенным или оно может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из заместителей α, определенных и проиллюстрированных выше (при условии, что не более, чем одно из положений орто в амино группе соединения формулы (XXIV) может быть таким образом замещено). Кроме того, атом водорода, указанный в соединении формулы (XXI), может быть замещен одним из заместителей α. Кроме того, амино группа или одна из амино групп соединений формулы (XXIV), (XXV) и (XXXI) может иметь единственный заместитель, выбранный из группы, состоящей из заместителей α, определенных и проиллюстрированных выше. В том случае, когда присутствует один или более заместителей α в каком-либо из соединений формул (XXI), (XXIV), (XXV), (XXVI) и (IIb), он предпочтительно представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, арильную группу, имеющую от 6 до 10 атомов углерода в карбоциклическом кольце или аралкильную группу, имеющую всего от 7 до 11 атомов углерода в арильной и алкильной частях; арильная и аралкильная группы могут быть незамещенными или они могут быть замещены, предпочтительно от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из заместителей β, определенных и проиллюстрированных выше.

Стадия G1

В Стадии G1 получают соединение формулы (XXXV) путем нитрования соединения формулы (XXIV). Этот тип реакции нитрования хорошо известен, и эту реакцию можно осуществить согласно известной методике, описанной, например: J. G. Hogget, R.B. Moodie, J.R. Peton, K. Schofield, Nitration and Aromatic Reactivity, Cambridge University Press, Cambredge, 1971; K. Schofield, Aromatic Nitration, Cambridge University Press, Cambridge, 1980; P.B.D. de la Mare and J. H. Ridd, Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation, Academic Press, New York, 1959; A.V. Topchiev, Nitration of Hydrocarbons and Other Organic Compounds, Pergamon Press, New York, 1959; L.F. Albright. in Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd ed, vol. 13; The Intersience Encyclopedia, Inc., New York, pp. 784, 1967; H.A. Lubs, Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments, Reihold Publishing Corp., New York, 1955, pp. 12, 71, 350 etc.

Стадия G2

В Стадии G2 получают соединение формулы (XXVI) путем восстановления соединения формулы (XXV).

Не существует конкретного ограничения на природу восстанавливающего агента, используемого для этой реакции, и здесь может быть в равной степени использован любой восстанавливающий агент, обычно применяемый в реакциях этого типа. Примеры подходящих восстанавливающих агентов включают: комбинацию олова и хлористоводородной кислоты; цинк и спиртовую щелочь; цинк и уксусную кислоту; амальгаму натрия и воду; борогидрид натрий и олово; и аналогичные комбинации.

Эту реакцию можно проводить в присутствии или отсутствии растворителя. Когда используют растворитель, то нет конкретного ограничения на его природу, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции и на включенные в нее реагенты, и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; спирты, такие как метанол, этанол, пропанол или т-бутанол; сложные эфиры, такие как этилацетат; воду; и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при температуре от охлаждения льдом до нагревания, например до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от 0,5 часа до нескольких дней.

Эту стадию также можно проводить путем каталитического гидрирования.

Нет конкретного ограничения на природу используемого катализатора, и здесь можно использовать в равной степени любой катализатор, обычно используемый в реакциях этого типа. Примеры подходящих катализаторов включают: никель Ренея, палладий-на-углероде, палладий-чернь, оксид рутения и платины.

Реакцию обычно и предпочтительно осуществляют в присутствии растворителя. Конкретного ограничения по природе подлежащего использованию растворителя

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

не существует, при условии, что он не оказывает вредного влияния на ход реакции или на включаемые в реакцию реагенты и что он может, по крайней мере, до некоторой степени растворять реагенты. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол гексан или гептан; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или триамид гексаметилфосфорной кислоты; спирты, такие как метанол, этанол, пропанол или этиленгликоль; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ или метилен дихлорид; воду, и смеси любых двух или более из этих растворителей.

Реакцию можно осуществлять в широком диапазоне температур, и точная температура не является существенным для изобретения. В целом, нами установлено, что подходящим является проведение реакции при приблизительно комнатной температуре или при нагревании, например, до температуры кипения реакционной смеси. Время, требуемое для проведения реакции, также может широко варьироваться в зависимости от многих факторов, особенно температуры реакции и природы реагентов и используемого растворителя. Однако, при условии, что реакцию осуществляют при очерченных выше предпочтительных условиях реакции, обычно достаточным является период времени проведения реакции от 0,5 часа до нескольких дней

Стадия G3

В Стадии G3 получают соединение формулы (IIb) путем взаимодействия соединения формулы (XXVI) с соединением формулы (XXI). Эта реакция, в основном, аналогична реакции, описанной в Стадии D2 Реакционной Схемы D, и ее можно осуществить, используя те же самые реагенты и условия реакции.

Реакционная Схема H

Производное 1,2-диаминобензола, которое используют в Стадии D2 Реакционной Схемы D и в Стадии F1 Реакционной Схемы F, можно получить по методике, описанной в реакционной схеме H, приведенной в конце описания.

Стадия H1

В Стадии H1 получают соединение формулы (XXVIII) путем нитрования соединения формулы (XXVII). Эта реакция, в основном, аналогична реакции, описанной в Стадии G1 Реакционной Схемы G, и ее можно осуществить, используя те же самые реагенты и условия реакции.

Стадия H2

В Стадии H2 получают соединение формулы (XX) путем восстановления соединения формулы (XXVIII). Эта реакция, в основном, аналогична реакции, описанной в Стадии G2 Реакционной Схемы G, и ее можно осуществить, используя те же самые реагенты и условия реакции.

Биологическая активность

Соединение формулы (I) и их соли обладают способностью понижать инсулинорезистентность, гиперлипидемию, гипергликемию, сахарный диабет при беременности, ожирение, восстанавливать сниженную толерантность к глюкозе, уменьшать диабетические осложнения, артериосклероз, катаракты и синдром поликистоза яичников и, кроме того, соединения формулы (I) и их соли имеют альдоредуктазную ингибирующую активность, 5-липооксигеназную ингибирующую активность и способность ингибировать образование липидного пероксида. Поэтому их можно использовать для предотвращения и/или лечения гиперлипидемии, гипергликемии, ожирения, сниженной толерантности к глюкозе, гипертензии, остеопорозе, кахексии, жировой инфильтрации печени, диабетических осложнений, артериосклероза и катаракт; для предотвращения и/или лечения других заболеваний, вызванных инсулинорезистентностью, включая сахарный диабет при беременности, и синдром поликистоза яичников; для предотвращения и/или лечения воспалительных заболеваний, угрей, солнечной эритемы, псориаза, экземы, аллергических заболеваний, астмы, G1-язвы, кардиоваскулярных заболеваний, атеросклероза и клеточного повреждения, вызванного ишемическими заболеваниями.

Соединения данного изобретения могут вводиться в различных формах, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и возраста, состояния и веса тела пациента, как это хорошо известно в данной области. Например, когда соединения требуется вводить орально, они могут быть сформулированы в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или сиропов; или для парентерального введения, они могут быть сформулированы в виде инъекций (внутривенных, внутримышечных или подкожных), препаратов для капельного вливания (drop infusion) или суппозиториев. Для применения путем офтальмологического маршрута через слизистую оболочку они могут быть сформулированы в виде глазных капель или глазных мазей. Эти рецептуры можно получить обычным способом, и, при желании, активный ингредиент может быть смешан с любой стандартной добавкой, такой как наполнитель, связующее, дезинтегрирующий агент, смазка, корригент, солюбилизирующий агент, суспенидирующая добавка, эмульгирующий агент или краситель.

Примеры наполнителей, которые могут быть использованы, включают: органические наполнители, включая производные сахаров, такие как лактоза, сахароза, глюкоза, маннит ил сорбит; производные крахмала, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, α -крахмал, декстрин и карбоксиметилкрахмал; производные целлюлозы, такие как кристаллическая целлюлоза, низко-замещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, кальций карбоксиметилцеллюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза, соединенная внутренней мостиковой связью; аравийская камедь; декстан; Pullulane; и неорганические наполнители, включая силикатные производные, такие как легкий ангидрид кремневой кислоты, синтетический алюмосиликат и магний алюминат метасиликат; фосфаты, такие как фосфат кальция; карбонаты, такие как карбонат кальция; и сульфаты, такие как сульфат кальция.

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Примеры смазок, которые могут быть использованы, включают: стеариновую кислоту; стеараты магния, такие как стеарат кальция и стеарат магния; тальк; коллоидальный диоксид кремния; воски, такие как пчелиная смола и спермацетовая смола; борная кислота; адипиновая кислота; сульфаты, такие как сульфат натрия; гликоль; фумаровая кислота; бензоат натрия; DL-лейцин; натриевые соли жирных кислот; лаурил сульфаты, такие как натрий лаурил сульфат и магний лаурил сульфат; силикаты, такие как ангидрид кремневой кислоты и гидрат кремневой кислоты; и вышеупомянутые производные крахмала.

Примеры связующих, которые могут быть использованы, включают: поливинилпирролидон; макрогол (macrogol); и те же самые соединения, упомянутые выше для наполнителей.

Примеры дезинтеграторов, которые могут быть использованы, включают: те же самые соединения, упомянутые выше для наполнителей; и химически модифицированные крахмалы и целлюлозы, такие как натрий кроскармелоза, натрий карбоксиметилкрахмал и поливинилпирролидон, связанный мостиковой связью.

Примеры стабилизаторов, которые можно использовать, включают: параоксибензоаты, такие как метилпарабен и пропилпарабен; спирты, такие как хлорбутанол, бензилалкоголь и фенилэтилалкоголь; хлорид бензалконium (benzalkonium); фенолы, такие как фенол и крезол; тимеросал (thimerosal); дегидроуксусная кислота; и сорбиновая кислота.

Хотя доза должна варьироваться в зависимости от симптомов, возраста и веса тела пациента, природы и тяжести заболевания, подлежащего лечению или профилактике, маршрута введения и формы лекарственного средства, в общем, когда лекарственное средство подлежит оральному введению, для взрослого пациента-человека рекомендуется суточная доза в пределах от минимума 0,1 мг (предпочтительно 1 мг) до максимума 2000 мг (предпочтительно 500 мг и более предпочтительно 1 мг) соединения, и ее можно принимать в виде однократной (разовой) дозы или в виде разделенных доз. В случае назначения лекарственного средства внутривенно для взрослого пациента-человека рекомендуется суточная доза в пределах от минимума 0,01 мг (предпочтительно 0,1 мг) до максимума 500 мг (предпочтительно 50 мг) соединения, и она может вводиться в виде разовой дозы или в виде разделенных доз.

Активность соединений данного изобретения иллюстрируется следующими испытаниями.

Испытание 1

Гипокликемическая активность

В качестве испытываемых животных использовали гипергликемических мышей, самцов, КК линии, каждая весом, по крайней мере, 40 г. Соединения, подлежащие испытанию, смешивают с 1:1 (по объему) смесью полиэтиленгликоля и воды. Каждому животному орально вводили испытываемое соединение в количестве, представленном в следующей Таблице 6, и затем они имели свободный доступ к пище на протяжении 18 часов. По окончании этого времени отбирали кровь из вены хвоста без анестезии. Уровень глюкозы в крови (УГК, BGL) определяли с помощью анализатора глюкозы (GL-101, поставляемого Mitsubishi Kasei Co. или Glucoroder-F, поставляемого Shino Test Co.)

Гипогликемический эффект рассчитывали при помощи следующего уравнения:

Гипогликемический эффект (%) = $[(BGL_s - BGL_t)/BGL_s] \bullet 100$,

где

BGL_s - уровень глюкозы в крови у группы, которой вводили только растворитель, а не активное соединение;

и

BGL_t - уровень глюкозы в крови у группы, которой вводили испытываемое соединение.

Результаты представлены в Таблице 6, в которой каждое соединение данного изобретения идентифицировано при помощи числа, соответствующего нумерации Примеров, которые иллюстрируют их приготовление.

Как следует из Таблицы 6, соединения данного изобретения демонстрируют превосходную активность.

Испытание 2

Ингибирование альдоредуктазы

Альдередуктазу хрусталика бычьего глаза выделяют и частично очищают при помощи метода S. Hyman and J.H. Kinoshita J. Biol. Chem., 240, 877 (1965) and K. Inagaki, S. Miwa and J. Okuda [Arch. Biochem. Biophys., 216, 337 (1982)] , и ее активность определяют фотометрически при помощи метода Varma et al. , [Biochem. Pharmac., 25, 2505 (1976)]. Ингибирование ферментативной активности определяли для соединений данного изобретения при концентрации 5 мкг/мл, и измеренные значения были использованы для расчета IC_{50} значений. Результаты представлены в Таблице 7.

Испытание 3

Токсичность

Токсичность соединений данного изобретения испытывали на самцах крыс F344 линии, разделенных на группы по 5 штук. Испытываемое соединение вводили орально каждому испытываемому животному при дозе 50 мг/кг веса тела в день на протяжении 2 недель. Испытываемыми соединениями были соединения Примеров 1 и 2. За животными вели наблюдение на протяжении 2 последующих недель и во время этого периода у них не было обнаружено аномалий, которые можно было отнести за счет испытываемых соединений. Принимая во внимание существенную дозу, вводимую каждому животному, нулевой коэффициент смертности указывает на то, что соединения данного изобретения имеют очень низкую токсичность.

Таким образом, соединения данного изобретения имеют превосходные активности, сочетаемые с очень низкой токсичностью, что делает их идеально пригодными для терапевтического применения.

Пример 1

5-[4-(1-Метилбензимидазол-2-илметокси)бензил] -тиазолидин-2,4-дион (соединение N 1-11)

Смесь 1,0 г N-метил-1,2-фенилендиамина, 3,8 г

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

5-[4-(этоксикарбонилметокси-бензил]тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в Приготовлении 4), 20 мл концентрированного водного раствора хлористоводородной кислоты, 10 мл 1,4-диоксана и 10 мл воды нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. По окончании этого времени высадившиеся из реакционной смеси нерастворимые вещества собирают фильтрацией и осадок, полученный таким образом, растворяют в тетрагидрофуране. Затем к раствору добавляют воду. Полученную реакционную водную смесь нейтрализуют путем добавления кислого карбоната натрия и затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляют путем испарения при пониженном давлении, и полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя этилацетат и затем этанол в качестве элюента. Продукт затем дважды перекристаллизовывают из смеси тетрагидрофурана и этилацетата, получая 1,3 г названного соединения, плавление при 230 - 231°C.

Пример 2

5-[4-(6-Метокси-1-метилбензимидазол-2-илметокси)-бензил] тиазолидин-2,4-дион (Соединение N 1-49)

Смесь 21,8 г 5-Метокси-N-метил-1,2-фенилендиамина (полученного, как описано в Приготовлении 9), 63,4 г 5-(4-метоксикарбонилметоксибензил)тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в Приготовлении 21) в 250 мл 1,4-диоксана и 750 концентрированного водного раствора хлористоводородной кислоты нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 60 часов. По окончании этого времени реакционную смесь охлаждают льдом, после чего твердое вещество собирают фильтрацией. 800 мл 5% вес/об водного раствора кислого карбоната натрия добавляют к этому веществу, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем нерастворимые вещества собирают фильтрацией и растворяют в смеси 1000 мл диметилформамида и 200 мл метанола. Полученный раствор обесцвечивают обработкой активированным углем, который затем отделяют фильтрацией. Затем фильтрат концентрируют путем испарения при пониженном давлении до объема около 50 мл. Полученный концентрат добавляют к 750 мл диэтилового эфира, и раствору, таким образом полученному, дают возможность отстояться в течение двух дней. По окончании этого времени полученный осадок собирают фильтрацией, получая 20,1 г названного соединения, плавление при 267 - 271 °C, имеющего R_f значение = 0,68 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; используя проявляющий (developing) растворитель: метиленхлорид, содержащий 5% об/об этанол).

Пример 3

5-[4-(5-Гидрокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-ил-метокси)- бензил] тиазолидин-2,4-дион (Соединение N1-237)

Смесь 1,0 г 4-ацетокси-N-метил-3,5,6-триметил-1,2-фенилендиамина (полученного, как описано в Приготовлении 19), 2,7 г 5-(4-метоксикарбонилметоксибензил)тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в Приготовлении 21), 5 мл 1,4-диоксана и 25 мл концентрированного водного раствора хлористоводородной кислоты нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 дней. По окончании этого времени реакционную смесь добавляют в воду со льдом, и полученную смесь нейтрализуют добавлением кислого карбоната натрия. Затем ее экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель затем удаляют дистилляцией при пониженном давлении, после чего остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя этилацетат в качестве элюента. Фракции, содержащие названное соединение, собирают, и растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении, получая красный маслянистый остаток. К маслу добавляют 150 мл диэтилового эфира, и смесь перемешивают с помощью ультразвука в течение 5 минут. Выделившийся осадок собирают фильтрацией и растворяют в 300 мл тетрагидрофурана. Полученный раствор концентрируют до объема около 10 - 20 мл путем испарения при пониженном давлении. К концентрату добавляют 200 мл этилацетата, и смесь перемешивают с помощью ультразвука в течение 30 минут. Выделившийся осадок собирают фильтрацией, получая 0,52 г названного соединения, плавление при 240 - 244°C, имеющего R_f значение = 0,44 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель: этилацетат.

Пример 4

5-[4-(5-Гидрокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-илметокси)- бензил] тиазолидин-2,4-дион (Гидрохлорид Соединение N 1-237)

Суспензию 0,12 г 5-[4-(5-гидрокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-илметокси)бензил] тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в Примере 3) в 3 мл 4 N раствора хлористого водорода в этилацетате перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре, после чего суспензию выдерживают на протяжении ночи. Нерастворимые вещества собирают фильтрацией и промывают тетрагидрофураном, этилацетатом и диэтиловым эфиром в таком порядке, чтобы получить 0,11 г названного соединения, плавление при 228 - 231°C.

Пример 5

5-[4-(5-Ацетокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-ил-метокси)- бензил] тиазолидин-2,4-дион (Соединение N 1-250)

0,032 мл уксусного ангидрида добавляют при комнатной температуре к раствору 0,12 г 5-[4-(5-гидрокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-илметокси)-бензил]тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в Примере 3) в 2 мл пиридина, и полученную смесь перемешивают в течение 3 часов, после чего смесь выдерживают на протяжении ночи. По окончании этого

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем испарения при пониженном давлении, и полученный остаток смешивают с водой. Водную смесь затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении, после которой твердый остаток растирают в порошок с диэтиловым эфиром и собирают фильтрацией. Остаток затем промывают диэтиловым эфиром, получая 0,12 г названного соединения, плавление при 250 - 253°C.

Пример 6

5-[4-(5-Метокси-1-метилбензимидазол-2-ил-метокси)-бензил] тиазолидин-2,4-дион (Соединение N 1-146)

Смесь 1,17 г 4-метокси-N-метил-1,2-фенилендиамина (полученного, как описано в Приготовлении 25), 3,0 г 5-(4-метоксикарбонилметоксибензил)тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в Приготовлении 21), 20 мл 1,4-диоксана и 60 мл концентрированного водного раствора хлористоводородной кислоты нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 дней. По окончании этого времени реакционную смесь выливают в воду со льдом, и полученную смесь нейтрализуют добавлением кислого карбоната натрия, после чего ее экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель затем удаляют дистилляцией при пониженном давлении, после чего остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя раствор метиленхлорида, содержащего 3% по объему этанола, в качестве элюента, получая 0,3 г названного соединения, плавление при 209 - 210°C, имеющего R_f значение = 0,56 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель: метиленхлорид, содержащий 5% по объему этанола).

Пример 7

5-[4-(1-Бензилбензимидазол-5-илметокси) бензил] тиазолидин-2,4-дион полугидрат (Полугидрат Соединение N 1-229)

Смесь 0,26 г 5[4-(1-бензилбензимидазол-5-илметокси)бензил]-3- трифенилметилазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в Приготовлении 29), 3 мл уксусной кислоты и 1 мл воды перемешивают в течение 3 часов при 50°C на масляной бане. По окончании этого времени реакционную смесь нейтрализуют карбонатом натрия и затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель затем удаляют путем испарения при пониженном давлении, и полученный остаток перекристаллизовывают из смеси этанола и метанола, получая 116 мг названного соединения, плавление при 185 - 187°C.

Приготовление 1

Метил 4-нитрофеноксиацетат

Смесь 56 г 4-нитрофенола, 90 г метил бромацетата, 100 г карбоната калия и 500 мл диметилформамида перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. По окончании этого времени растворитель удаляют путем дистилляции при пониженном давлении. Полученный остаток смешивают с водой и водную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении. Полученный остаток растирают в порошок с гексаном, получая 63,3 г названного соединения, с Т.пл. 98 - 99°C.

Приготовление 2

Метил 4-аминофеноксиацетат

Раствор 30,8 г метил 4-нитрофеноксиацетата (полученного, как описано в Приготовлении 1) в 500 мл метанола вибрируют (взбалтывают) в атмосфере водорода и в присутствии 5,0 г 10% вес/вес палладий-на-углероде в течение 6 часов. По окончании этого времени реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют путем испарения при пониженном давлении, получая 25,8 г названного соединения, имеющего R_f значение = 0,79 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель: этилацетат).

Приготовление 3

Метил 4-(2-бромо-2-бутоксикарбонилэтил-1-ил)-феноксиацетат

98 г 47% вес/вес водной бромистоводородной кислоты с последующими 33 мл водного раствора, содержащего 12,8 г нитрита натрия, добавляют к раствору 25,8 г метил-4-аминофеноксиацетата (полученного, как описано в Приготовлении 2) в 263 мл 2:5 по объему смеси метанола и ацетона при охлаждении льдом, и полученную смесь перемешивают при охлаждении льдом, в течение 30 минут. Затем добавляют 18,2 г бутилакрилата, и реакционную смесь перемешивают в течение еще 30 минут при охлаждении льдом. К смеси добавляют 3,2 г бромида меди (I), и смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре. По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя дистилляцией при пониженном давлении, и остаток смешивают с водным раствором хлорида натрия. Затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя получают 51,7 г названного соединения, имеющего R_f значение = 0,46 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель: 5: 1 по объему смесь гексана и этилацетата), в виде неочищенного продукта.

Приготовление 4

5-[4-(Этоксикарбонилметокси)бензил]тиазолидин-2,4-дион

Смесь 100 г метил 4-(2-бромо-2-бутокси-карбонилэтил-1-ил)-феноксиацетата (полученного, как описано в Приготовлении 3), 22 г тиомочевины и 200 г этанола нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2,5 часов, после чего добавляют к реакционной смеси 2 N водную хлористоводородную кислоту. Затем

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой и водную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния, после чего удаляют растворитель путем дистилляции при пониженном давлении. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 2:5 по объему смесь этилацеата и гексана в качестве элюента, получая 19,4 г названного соединения, плавление при 105 - 106°C.

Приготовление 5

5-метокси-2-нитроанилин

70 мл 28% вес/вес метанольного раствора метоксида натрия добавляют при комнатной температуре к раствору 25 г 5-хлоро-2-нитроанилина в 500 мл 1,4-диоксана, и полученную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов, после чего растворитель удаляют путем дистилляции при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой, и полученную водную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удаляют путем дистилляции при пониженном давлении. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя способ с градиентом элюирования, смесями этилацетата и гексана в диапазоне соотношений от 1:4 до 1:2 по объему в качестве элюента, получая 16,3 г названного соединения, плавление при 124 - 128°C.

Приготовление 6

N-т-Бутоксикарбонил-5-метокси-2-нитроанилин

25 г ди-т-бутил дикарбоната, 15 мл пиридина и 0,6 г диметиламинопиридина добавляют при комнатной температуре к раствору 16 г 5-метокси-2-нитроанилина (полученного, как описано в Приготовлении 5) в 500 мл дегидратированного тетрагидрофурана, и полученную смесь перемешивают в течение 2 часов. По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении, и полученный остаток разбавляют водой. Полученную водную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении. Образующийся остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 1: 10 (по объему) смесь этилацетата и гексана в качестве элюента, получая 12,5 г названного соединения, плавление при 112 - 114°C.

Приготовление 7

N-т-Бутоксикарбонил-N-метил-5-метокси-2-нитроанилин

Раствор 49,6 г N-т-бутоксикарбонил-5-метокси-2-нитроанилина (полученного, как описано в Приготовлении 6) в 300 мл дегидратированного диметилформамида добавляют при охлаждении к суспензии 12,0 г гидрида натрия (в виде 55% вес/вес дисперсии в минеральном масле) в 300 мл дегидратированного диметилформамида, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляют при комнатной температуре 17,2 мл иодистого метила. Реакционную смесь перемешивают в течение одного часа, после чего дают ей возможность отстояться на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем смесь концентрируют до приблизительно 1/5 от первоначального объема путем испарения при пониженном давлении. Концентрат смешивают с водой со льдом, и полученную водную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия в данном порядке, после чего его сушат над безводным сульфатом натрия. После дистилляции растворителя получают 52,1 г названного соединения, плавление при 122 - 124°C.

Приготовление 8

N-метил-5-метокси-2-нитроанилин

750 мл 4 N раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане добавляют к 52 г N-т-бутоксикарбонил-N-метил-5-метокси-2-нитроанилина (полученного, как описано в Приготовлении 7) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают в течение двух часов. По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении, и полученный остаток смешивают с водой и этилацетатом. Смесь затем нейтрализуют путем добавления кислого карбоната натрия, после чего смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. После дистилляции растворителя получают 35,3 г названного соединения, плавление при 107 - 110°C.

Приготовление 9

5-метокси-N-метил-1,2-фенилендиамина

346 г хлорида олова добавляют к смеси 35 г N-метил-5-метокси-2-нитроанилина (полученного, как описано в Приготовлении 8), 900 мл т-бутанола и 100 мл этилацетата при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 2 часов, после чего добавляют порциями 11 г борогидрида натрия при 60°C на протяжении периода времени около 1 часа. Реакционную смесь затем перемешивают при 60°C в течение 3 часов, после чего ее выдерживают при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем ее выливают в воду со льдом и водную смесь нейтрализуют путем добавления кислого карбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, и экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют из смеси дистилляцией при пониженном давлении, и полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 3:2 (по объему) смесь этилацетата и гексана в качестве элюента, получая 21,9 г названного соединения, имеющего R_f значение = 0,18 (по данным

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель: 1:1 (по объему) смесь этилацетата и гексана).

Приготовление 10

Триметилбензохинон

Суспензию 25,6 г хлорида железа (III) в 50 мл воды добавляют при комнатной температуре к раствору 20 г триметилгидрохинона в 150 мл ацетона, и полученную смесь перемешивают в течение 1 часа, после чего ее выдерживают в течение 2 дней. По окончании этого времени смесь концентрируют до приблизительно 1/2 от первоначального объема, и концентрат смешивают с водой. Полученную водную смесь экстрагируют этилацетатом, и экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, после чего его сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении, и полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 1:6 (по объему) смесь этилацетата и гексана в качестве элюента, получая 16,9 г названного соединения, имеющего R_f значение = 0,48 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель: 1:6 (по объему) смесь этилацетата и гексана).

Приготовление 11

2,3,6-триметилбензохинон-4-оксим

Раствор 7,04 г гидрохлорида гидроксиламина в 30 мл воды добавляют при комнатной температуре к раствору 16,9 г триметилбензохинона (полученного, как описано в Приготовлении 10) в 150 мл метанола, и полученную смесь перемешивают в течение 2 часов, после чего ее выдерживают в течение 2 дней. По окончании этого времени реакционную смесь разбавляют 1000 мл воды. Выделившийся осадок собирают фильтрацией и перекристаллизовывают из смеси этилацетата и гексана, получая 11,2 г названного соединения, плавление при 188 - 190°C.

Приготовление 12

4-гидрокси-2,3,5-триметиланилин

152 г гидросульфита натрия добавляют при охлаждении к смеси 36,15 г 2,3,6-триметилбензохинон-4-оксима (полученного, как описано в Приготовлении 11) и 880 мл 1 N водного раствора гидроксида натрия, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ее выдерживают на протяжении ночи. Реакционную смесь затем выливают в воду со льдом, и pH водной смеси доводят до значения от 4 до 5 путем добавления 5 N водной хлористоводородной кислоты, после чего смесь нейтрализуют кислым карбонатом натрия. Смесь, таким образом полученную, экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляют путем дистилляции при пониженном давлении, после чего кристаллический остаток растирают в порошок с диизопропиловым эфиром и собирают фильтрацией, после промывки диизопропиловым эфиром, получают 30,1 г названного соединения, плавление при 131 - 134°C.

Приготовление 13

N-т-Бутоксикарбонил-4-гидрокси-2,3,5-триметиланилин

22,0 мл триэтиламина добавляют при комнатной температуре к раствору 20 г 4-гидрокси-2,3,5-триметиланилина (полученного, как описано в Приготовлении 12) в 500 мл тетрагидрофурана с последующим добавлением 34,6 ди-т-бутил дикарбоната, и полученную смесь перемешивают в течение 6 часов, после чего смесь выдерживают на протяжении ночи. По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении, и полученный остаток перемешивают с водой. Полученную водную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении, после чего кристаллический остаток растирают в порошок с гексаном, получая 31,9 г названного соединения, плавление при 158 - 161°C.

Приготовление 14

N-Метил-4-гидрокси-2,3,5-триметиланилин

Раствор 15 г N-т-бутоксикарбонил-4-гидрокси-2,3,5-триметиланилина (полученного, как описано в Приготовлении 13) в 200 мл дегидратированного тетрагидрофурана добавляют к суспензии 6,8 г литийалюминийгидрида в 300 мл дегидратированного тетрагидрофурана при охлаждении, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. По окончании этого времени смесь 10 мл воды и 30 мл тетрагидрофурана добавляют к реакционной смеси для того, чтобы разрушить избыток литийалюминийгидрида. Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов, после чего нерастворимые вещества отфильтровывают с помощью Celite (торговая марка) фильтрующего материала. Эти вещества промывают этилацетатом, и этилацетатные промывки объединяют и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении, и полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 1:3 (по объему) смесь этилацетата и гексана в качестве элюента, получая 5,1 г названного соединения, плавление при 120 - 122°C.

Приготовление 15

N-т-Бутоксикарбонил-N-метил-4-гидрокси-2,3,5-триметиланилин

5,0 мл триэтиламина и раствор 7,92 г ди-т-бутил дикарбоната в 30 мл тетрагидрофурана добавляют при комнатной температуре к раствору 5,0 г N-метил-4-гидрокси-2,3,5-триметиланилина (полученного, как описано в Приготовлении 14) в 70 мл тетрагидрофурана, и полученную смесь перемешивают в течение 1 часа, после чего смесь выдерживают на протяжении ночи. По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении, и полученный остаток смешивают с водой.

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Водную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия в данном порядке, после чего его сушат над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя оставшиеся кристаллы растирают в порошок с гексаном и собирают фильтрацией. Получают 7,35 г названного соединения, плавление при 163 - 166°C.

Приготовление 16

N-т-Бутоксикарбонил-N-метил-4-ацетокси-2,3,5-триметиланилин

5,64 дегидратированного триэтиламина и 2,9 мл ацетил хлорида добавляют при комнатной температуре к раствору 7,2 г N-т-бутоксикарбонил-N-метил-4-гидрокси-2,3,5-триметиланилина (полученного, как описано в Приготовлении 15) в 100 мл дегидратированного тетрагидрофурана, и полученную смесь перемешивают в течение одного часа, после чего смесь выдерживают на протяжении ночи. Реакционную смесь затем разбавляют водой и водную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, после чего его сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении, после чего остаток растирают в порошок с охлаждаемым льдом гексаном, чтобы вызвать кристаллизацию. Кристаллы собирают фильтрацией и промывают охлажденным льдом гексаном, получая 6,25 г названного соединения, плавление при 103 - 104°C.

Приготовление 17

N-Метил-4-ацетокси-2,3,5-триметиланилин гидрохлорид

Смесь, полученную путем добавления 10 мл 4 N раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане к 5,45 г N-т-бутоксикарбонил-N-метил-4-ацетокси-2,3,5-триметиланилина (полученного, как описано в Приготовлении 16), при комнатной температуре перемешивают в течение 3 часов. По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении, и полученный остаток растирают в порошок с диизопропиловым эфиром. Кристаллы, полученные таким образом, собирают фильтрацией, после чего их промывают диизопропиловым эфиром, получая 4,36 г названного соединения, плавление при 172 - 176°C.

Приготовление 18

N-Метил-4-ацетокси-2,3,5-триметил-6-нитроанилин

4,3 г N-метил-4-ацетокси-2,3,5-триметиланилин гидрохлорида (полученного, как описано в Приготовлении 17) добавляют к охлаждаемой льдом концентрированной водной азотной кислоте, и полученную смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 10 минут, и затем при комнатной температуре в течение 10 минут. По окончании этого времени реакционную смесь выливают в воду со льдом, и водную смесь нейтрализуют добавлением кислого карбоната натрия, после чего ее экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушат над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель удаляют путем дистилляции при пониженном давлении, после чего к остатку добавляют 50 мл диизопропилового эфира и 50 мл гексана. Затем смесь перемешивают с помощью ультразвука в течение 5 минут. Нерастворимый осадок растирают в порошок со смесью диизопропилового эфира и гексана при соотношении 1:1 (по объему). Полученные кристаллы собирают при помощи фильтрации, после чего их промывают смесью диизопропилового эфира и гексана при их соотношении 1:1 (по объему), получая 2,76 г названного соединения, плавление при 143 - 146°C.

Приготовление 18

4-Ацетокси-N-метил-3,5,6-триметил-1,2-фенилендиамин

Раствор 2,65 г N-метил-4-ацетокси-2,3,5-триметил-6-нитроанилина (полученного как описано в Приготовлении 18) в смеси 20 мл этанола и 20 мл этилацетата подвергают встряхиванию при комнатной температуре в течение 3,5 часов и затем при 40°C в течение 3 часов в атмосфере водорода и в присутствии 0,2 г оксида платины. По окончании этого времени реакционную смесь фильтруют, чтобы отделить оксид платины, и фильтрат освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, используя 1:1 (по объему) смесь этилацетата и гексана в качестве элюента, получая 1,3 г названного соединения, плавление при 113 - 116°C.

Приготовление 20

5-(4-Метоксикарбонилметоксибензил)-3-трифенилметил-тиазолидин-2,4-дион

126 г карбоната цезия добавляют при комнатной температуре к раствору 120 г 5-(4-гидроксибензил)-3-трифенилметилтиазолидин-2,4-диона в 2,5 литрах ацетона с последующим добавлением 36 мл метил бромацетата, и полученную смесь перемешивают в течение 1 часа. По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении, и полученный остаток смешивают с водой. Водную смесь затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, после чего его сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют путем дистилляции при пониженном давлении, после чего к масляному остатку добавляют 1 литр диэтилового эфира. Затем смесь перемешивают при помощи ультразвука в течение 10 минут. Высадившееся твердое вещество собирают путем фильтрации, получая 126,3 г названного соединения, плавление при 158 - 162°C.

Приготовление 21

5-(4-Метоксикарбонилметоксибензил)тиазолидин-2,4-дион

1700 мл уксусной кислоты и затем 400 мл воды добавляют при комнатной температуре к суспензии 344 г 5-(4-метоксикарбонилметоксибензил)-3-трифенилметилтиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в Приготовлении 20) в 400 мл 1,4-диоксана, и полученную смесь перемешивают в течение 5 часов при 80°C.

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

По окончании этого времени реакционную смесь освобождают от растворителя путем испарения при пониженном давлении, и полученный остаток очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, используя 1:2 (по объему) смесь этилацетата и гексана, 2:1 (по объему) смесь этилацетата и гексана и затем этилацетат в качестве элюентов, получая 161,7 г названного соединения, плавление при 100 - 106°C.

Приготовление 22

N-т-Бутоксикарбонил-4-метокси-2-нитроан илин

Раствор 2,5 г 4-метокси-2-нитроанилин в 30 мл дегидратированного диметилформамида добавляют при комнатной температуре к суспензии 0,72 г гидрида натрия (в виде 55% вес/вес дисперсии в минеральном масле) в 30 мл дегидратированного диметилформамида, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего раствор 3,57 г ди-т-бутил карбоната в 20 мл дегидратированного диметилформамида добавляют при комнатной температуре и затем смесь перемешивают в течение 1 часа. По окончании этого времени реакционную смесь выливают в воду со льдом, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, после чего его сушат над безводным сульфатом натрия. Экстракт освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении, после чего образовавшийся остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 1:20 (по объему) смесь этилацетата и гексана в качестве элюента, получая 1,94 г названного соединения, имеющего R_f значение = 0,39 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель: 1:20 (по объему) смесь этилацетата и гексана).

Приготовление 23

N-т-Бутоксикарбонил-N-метил-4-метокси-2-нитроанилин

Повторяют методику, аналогичную описанной в Приготовлении 7, за исключением того, что используют 0,46 г гидрида натрия (в виде 55% вес/вес дисперсии в минеральном масле), 15 мл дегидратированного диметилформамида, 0,66 мл иодистого метила и раствор 1,9 г N-т-бутоксикарбонил-4-метокси-2-нитроанили на (полученного, как описано в Приготовлении 22) в 15 мл дегидратированного диметилформамида, получая 2,0 г названного соединения, имеющего R_f значение = 0,34 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель 1:5 (по объему) смесь этилацетата и гексана).

Приготовление 24

N-Метил-4-метокси-2-нитроанилин

Повторяют методику, аналогичную описанной в Приготовлении 8, за исключением того, что используют 2,0 г N-т-бутоксикарбонил-N-метил-4-метокси-2-нит роанилина (полученного, как описано в Приготовлении 23) и 30 мл 4 N раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане, получая 1,17 г названного соединения, имеющего R_f значение = 0,62 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель: 1:5 (по объему) смесь этилацетата и гексана).

Приготовление 25

4-Метокси-N-метил-1,2-фенилендиамин

Раствор 1,16 г N-метил-4-метокси-2-нитроанилина (полученного, как описано в Приготовлении 24) в 50 мл этанола встряхивают в атмосфере водорода и в присутствии 0,3 г 10% вес/вес палладий-на-углероде в течение 3 часов. По окончании этого времени палладий-на-углероде отфильтровывают, и фильтрат освобождают от растворителя путем испарения при пониженном давлении, получая 1,17 г названного соединения, имеющего R_f значение = 0,50 (по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле; проявляющий растворитель 1:3 (по объему) смесь этилацетата и гексана).

Приготовление 26

Метил 5-бензимидазолкарбоксилат

Смесь 10 г 5-бензимидазолкарбоновой кислоты, 150 мл метанола и 100 мл 4 N раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане перемешивают с помощью ультразвука в течение 4 часов. По окончании этого времени растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении, после чего к остатку добавляют 30 мл метанола и 3,5 г борогидрида лития, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Затем растворитель удаляют испарением при пониженном давлении, и остаток смешивают с водным раствором хлорида натрия, после чего производят экстракцию этилацетатом. Растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении, получая 5,44 г названного соединения, плавление при 136 - 138°C.

Приготовление 27

Метил 1-бензил-5-бензимидазолкарбоксилат

Смесь 2,8 г метил 5-бензимидазолкарбоксилата (полученного, как описано в Приготовлении 26), 3,52 г бромистого бензила, 3 г карбоната калия и 50 мл ацетона перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре. По окончании этого времени растворитель удаляют испарением при пониженном давлении, и остаток смешивают с водным раствором хлорида натрия, после чего производят экстракцию этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удаляют дистилляцией при пониженном давлении. Остаток затем перекристаллизовывают из смеси этилацетата и гексана, получая 0,94 г названного соединения, плавление при 156 - 162°C.

Приготовление 28

1-Бензил-5-бензимидазолметанол

0,87 г метил 1-бензил-5-бензимидазолкарбоксилата (полученного, как описано в Приготовлении 27) в 18 мл дегидратированного тетрагидрофурана добавляют к суспензии 0,23 г литийалюминийгидрида в 10 мл дегидратированного тетрагидрофурана при охлаждении льдом, и полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляют дополнительно 0,11 г литийалюминийгидрида и 10 мл дегидратированного тетрагидрофурана, и смесь перемешивают в течение 1 часа при

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

комнатной температуре и затем в течение 4,5 часов при 50°C в масляной бане, после чего смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, предоставляя ей возможность отстояться, после чего к ней в избытке добавляют декагидрат сульфата натрия, и смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. По окончании этого времени реакционную смесь фильтруют с помощью Celite (торговая марка) вспомогательного фильтрующего материала, и фильтрат освобождают от растворителя путем дистилляции при пониженном давлении. Затем остаток перекристаллизовывают из смеси этанола и диизопропилового эфира, получая 383 мг названного соединения, плавление при 148 - 150°C.

Приготовление 29

5-[4-(1-Бензилбензимидазол-5-илметокси) бензил] -3-трифенилметилтиазолидин-2,4-дион

Смесь 822 мг 5-(4-гидроксибензил)-3-трифенилметилтиазолидин-2,4-диона, 454 г азокарбонилдипиперидина, 6 мл дегидратированного толуола и 0,44 мл трибутилфосфина перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. По окончании этого времени 349 мг 1-бензил-5-бензимидазолметанола добавляют к реакционной смеси, и затем смесь перемешивают в течение 3 часов, после чего ей дают возможность отстояться в течение 10 дней при комнатной температуре. Затем растворитель удаляют путем дистилляции при пониженном давлении, и образовавшийся остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя методику градиентного элюирования, смесями этилацетата и гексана при соотношениях в диапазоне от 3:1 до 1:0 (по объему) в качестве элюента, получая 0,32 г названного соединения, размягчающегося при 90 - 91°C.

Рецептура 1 (Технология приготовления лекарственного средства)

Препарат в виде порошка

4 г 5-[4-(6-метокси-1-метилбензимидазол-2-ил-метокси)бензил]-тиазолидин-2,4-диона (Соединение N 1-49), 10 г поливинилпирролидона и 0,5 г гидроксипропилметилцеллюлозы (торговая марка: TC-5E: продукт Shin-Etsu Chemical Industry Co. , Ltd.) смешивают и распыляют, используя вибромельницу, в течение 30 минут, чтобы получить требуемый порошкообразный препарат.

Рецептура 2

Препарат в виде капсулы

20 г 5-[4-(6-метокси-1-метилбензимидазол-2-илметокси)бензил]-тиазолидин-2,4-диона (Соединение N 1-49) и 20 г поливинилпирролидона растворяют в смеси 100 г ацетона и 100 г этанола, и затем раствор распыляют на 200 г натрий кроскармелозы, используя гранулятор с псевдоожиженным слоем, чтобы получить гранулы. 0,1 г гидроксипропилметилцеллюлозы (торговая марка: TC-5E; продукт Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd.) и 1,9 г лактозы затем добавляют к 10 г этих гранул и смешивают. Затем желатиновые капсулы заполняют 0,24 г этой смеси, получая препарат в виде капсул. Препарат в виде капсул содержит 0,1 г активного соединения на капсулы.

Рецептура 3

Препарат в виде таблетки

1 г 5-[4-(6-метокси-1-метилбензимидазол-2-илметокси)- бензил]-тиазолидин-2,4-диона (Соединение N 1-49) и 1 г поливинилпирролидона растворяют в смеси 5 г ацетона и 5 г этанола, и затем, используя роторный испаритель, удаляют путем испарения при пониженном давлении органический растворитель. Полученное твердое вещество распыляют, получая тонкоизмельченные гранулы, 0,25 г кристаллической целлюлозы, 0,25 г низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, 0,05 г гидроксипропилметилцеллюлозы (Торговая марка: TC-5E; продукт Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd.), 0,18 г лактозы и 0,2 г стеарата магния добавляют к 1 г этих тонкоизмельченных гранул и перемешивают. Затем получают таблетки, используя машину для таблетирования.

Эксперимент A: Ингибирование продуцирования липидного пероксида

5 мкл Соединения по примеру 3, растворенного в DMCO, смешивают с 400 мкл буфера и 100 мкл препарата микросомы печени крыс и предварительно инкубируют при 37°C в течение 5 минут. Реакцию инициируют добавлением 10 мкл реакционной смеси (0,5 мМ $FeSO_4$ $7H_2O$: 50 мМ цистеин = 1:1), инкубированной при 37°C в течение 30 минут, и завершают прибавлением 1,0 мл 10% TCA. После центрифугирования реакционной смеси при 3000 оборотах в минуту в течение 10 минут собирают 1 мл супернатанта. Супернатант смешивают с равным объемом 0,67% раствора тиобарбитуровой кислоты и кипятят при 100 °C в течение 15 минут. После охлаждения измеряют оптическую плотность при 535 нм и это значение используют для определения IC_{50}.

Эксперимент B: Ингибирование 5-липоксигеназы

5 мкл Соединения по примеру 3, растворенного в DMCO, смешивают с 750 мкл 1/15 М фосфатного буфера (pH 7,4), 40 мкл 30 мМ $CaCl_2$, 50 мкл 20 мМ глутатиона и 100 мкл раствора полиморфоядерного лейкоцитного энзима гвинейской свинки и предварительно инкубируют при 25°C в течение 5 минут. Реакцию инициируют добавлением 5 мкл раствора арахидоновой кислоты (10 мг/мл этанола), инкубированной при 25°C в течение 5 минут, и завершают прибавлением 50 мкл 2 н. HCl. К смеси добавляют 2 мл этилацетата, содержащего внутренний стандартный материал (парагидроксибензойная кислота, изоамиловый эфир : 2 мкл/мл), и экстрагируют путем перемешивания с помощью миксера в течение 1 минуты и центрифугированием при 3000 оборотах в минуту в течение 5 минут. Этилацетатный слой собирают, упаривают при пониженном давлении и растворяют в 200 мл ацетонитрила. Полученный 5-HETE анализируют методом ВЭЖХ и измеренное значение используют для определения IC_{50}.

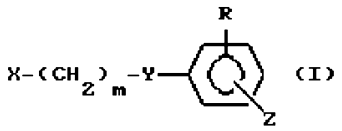
RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Результаты экспериментов A и B представлены в таблице 8.

Формула изобретения:

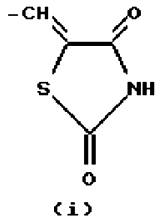
1. Соединения формулы (I)



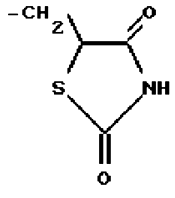
в которой X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена по крайней мере одним из заместителей α, определенных ниже;

Y представляет атом кислорода или атом серы;

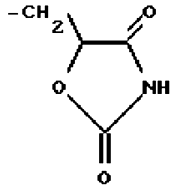
Z представляет группу формулы (i), (ii), (iii), (iv) или (v):



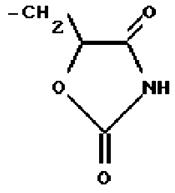
(i)



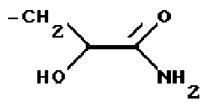
(ii)



(iii)



(iv)



(v)

R представляет атом водорода; алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода; алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, и атом галогена;

m - целое число от 1 до 5;

указанные заместители α выбраны из алкильной группы, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, алкоксигруппы, имеющей от 1 до 4 атомов углерода, бензилоксигруппы, атома галогена, гидроксигруппы, ацетоксигруппы, трифторметильной группы, и аралкильной группы, в которой алкильная группа, имеющая от 1 до 5 атомов углерода, замещена незамещенной карбоциклической арильной группой, которая имеет от 6 до 10 атомов углерода,

и их соли.

2. Соединение по п.1, в котором X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями α^1 определенными ниже: заместитель α^1 представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, бензилоксигруппу, атом галогена, гидроксигруппу, ацетоксигруппу, трифторметильную группу, аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, которая не замещена.

3. Соединение по п.1, в котором Y представляет атом кислорода.

4. Соединение по п.1, в котором Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильную, 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную или 2,4-диоксооксазолидин-5-илметильную группу.

5. Соединение по п.1, в котором X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями α^1, определенными ниже: заместитель α^1 представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, бензилоксигруппу, атом галогена, гидроксигруппу, ацетоксигруппу, трифторметильную группу или аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, которая не замещена;

Y представляет атом кислорода;

Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильную, 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную или 2,4-диоксооксазолидин-5-илметильную группу;

R представляет атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, или атом галогена.

6. Соединение по п.1, в котором Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильную или 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу.

7. Соединение по п.1, в котором R представляет атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, атом фтора или атом хлора.

8. Соединение по п.1, в котором m - целое число от 1 до 3.

9. Соединение по п.1, в котором X представляет бензимидазольную группу, которая незамещена или замещена от 1 до 5 заместителями α^1, определенными ниже: заместитель α^1 представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, бензилоксигруппу, атом галогена, гидроксигруппу, ацетоксигруппу, трифторметильную группу или аралкильную группу, имеющую от 7 до 11 атомов углерода, которая не замещена;

Y представляет атом кислорода;

Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илиденилметильную или 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу;

R представляет атом водорода, метильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, атом фтора или атом хлора;

m - целое число от 1 до 3.

10. Соединение по п.1, в котором X

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

представляет бензимидазольную группу, которая не замещена или замещена от 1 до 5 заместителями α'', определенными ниже: заместитель α'' представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, бензилоксигруппу, атом галогена, трифторметильную группу, гидроксигруппу, ацетоксигруппу или бензильную группу.

11. Соединение по п.1, в котором Z представляет 2,4-диокситиазолидин-5-илметильную группу.

12. Соединение по п.1, в котором R представляет атом водорода, метильную группу или метоксигруппу.

13. Соединение по п.1, в котором X представляет бензимидазольную группу, которая не замещена или замещена от 1 до 5 заместителями α'', определенными ниже: заместитель α'' представляет алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода, бензилоксигруппу, атом галогена, трифторметильную группу, гидроксигруппу, ацетоксигруппу или бензильную группу;

Y представляет атом кислорода,

Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу,

R представляет атом водорода, метильную группу или метоксигруппу;

m - целое число от 1 до 3.

14. Соединение по п.1, в котором X представляет бензимидазольную группу, которая не замещена или замещена от 1 до 5 заместителями α''', определенными ниже:

заместитель α''' представляет метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бензилоксигруппу, атом фтора, атом хлора, гидроксигруппу, ацетоксигруппу или бензильную группу.

15. Соединение по п.1, в котором R представляет атом водорода.

16. Соединение по п.1, в котором m - целое число от 1 до 2.

17. Соединение по п.1, в котором X представляет бензимидазольную группу, которая не замещена или замещена от 1 до 5 заместителями α''', определенными ниже: заместитель α''' представляет метильную группу, этильную группу, изопропильную группу, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бензилоксигруппу, атом фтора, атом хлора, гидроксигруппу, ацетоксигруппу или бензильную группу;

Y представляет атом кислорода;

Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу;

R представляет атом водорода;

m - целое число от 1 или 2.

18. Соединение по п.1, в котором X представляет бензимидазольную группу, которая не замещена или замещена от 1 до 5 заместителями α'''', определенными ниже: заместитель α'''' представляет метильную группу, метоксигруппу, гидроксигруппу, бензольную группу или ацетоксигруппу.

19. Соединение по п.1, в котором m - целое число 1.

20. Соединение по п.1, в котором X представляет бензимидазольную группу, которая не замещена или замещена от 1 до 5 заместителями α'''', определенными ниже: заместитель α'''' представляет метильную группу, метоксигруппу, гидроксигруппу, бензильную группу или ацетоксигруппу;

Y представляет атом кислорода;

Z представляет 2,4-диоксотиазолидин-5-илметильную группу;

R представляет атом водорода;

m - целое число 1.

21. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из группы, включающей:

5-[4-(1-Метилбензимидазол-2-илметокси)бензил]тиазолидин-2,4-дион;

5-[4-(6-Метокси-1-метилбензимидазол-2-илметокси)бензил] тиазолидин-2,4-дион;

5-[4-(5-Метокси-1-метилбензимидазол-2-илметокси)бензил] тиазолидин-2,4-дион;

5-[4-(1-Бензилбензимидазол-5-илметокси)бензил]тиазолидин-2,4-дион;

5-[4-(5-Гидрокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-илметокси)бензил] тиазолидин-2,4-дион;

5-[4-(5-Ацетокси-1,4,6,7-тетраметилбензимидазол-2-илметокси)бензил] тиазолидин-2,4-дион,

и их фармацевтически приемлемые соли.

22. Фармацевтическая композиция, обладающая гипогликемической активностью и ингибирующей альдозоредуктазу, 5-липооксигеназу и продуцирование липидного пероксида активностью, содержащая эффективное количество активного соединения в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, отличающаяся тем, что в качестве активного соединения содержит по крайней мере одно соединение по любому из пп. 1 - 21.

23. Соединения по любому из пп. 1 - 21 для получения лекарственного средства, обладающего гипогликемической активностью и ингибирующей альдозоредуктазу, 5-липооксигеназу и продуцирование липидного пероксида активностью.

Приоритет по пунктам:

01.06.95 по п. 1, за исключением значения заместителя α-аралкильная группа;

по пп.2 - 23; п.21 - соединения 1 - 4.

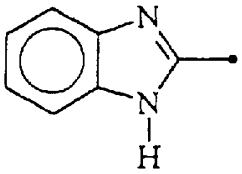
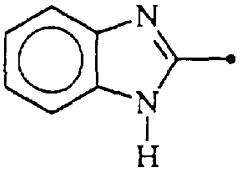
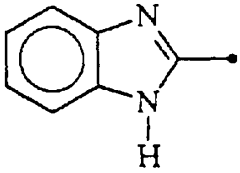
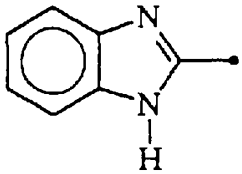
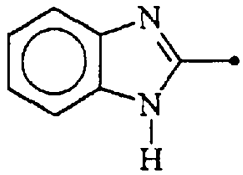
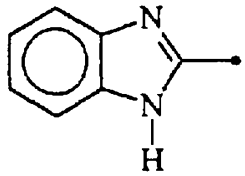
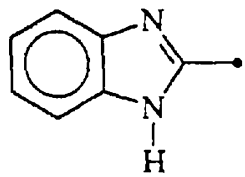
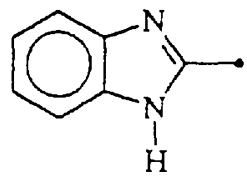
04.03.96 - по п.1, значение заместителя α-аралкильная группа по п.21 - соединения 5 и 6.

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I

Table 1

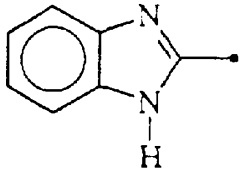
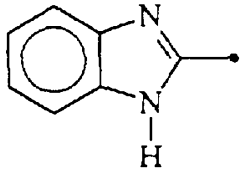
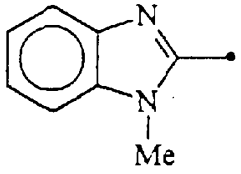
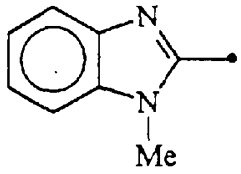
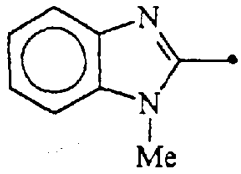
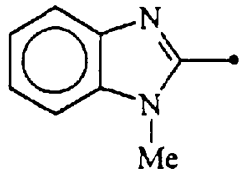
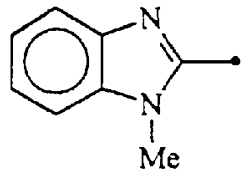
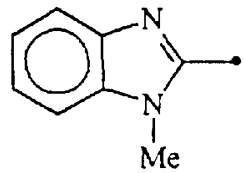
Compound No.	X	Y	m	R
1-1		0	1	H
1-2		0	2	H
1-3		0	3	H
1-4		0	4	H
1-5		0	5	MeO
1-6		S	1	H
1-7		O	1	MeO
1-8		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

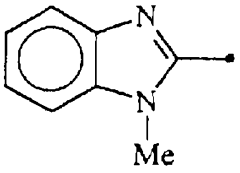
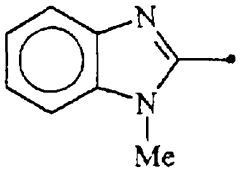
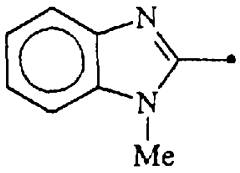
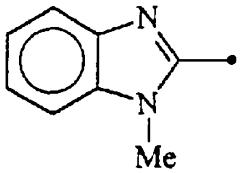
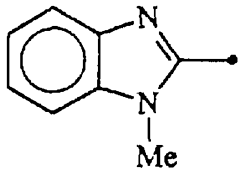
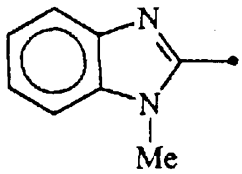
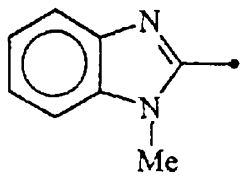
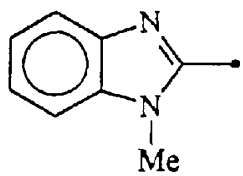
Compound No.	X	Y	m	R
1-9		O	1	Me
1-10		S	1	MeO
1-11		O	1	H
1-12		O	2	H
1-13		O	3	H
1-14		O	4	H
1-15		O	5	H
1-16		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

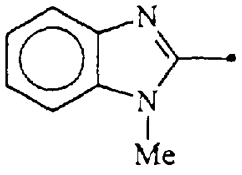
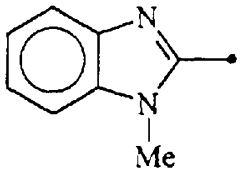
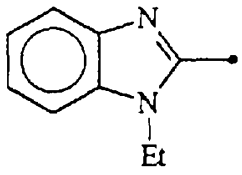
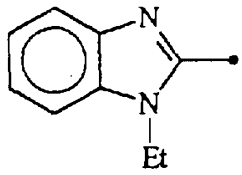
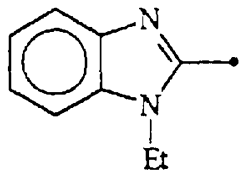
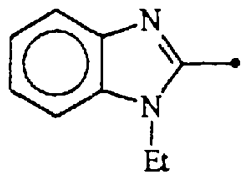
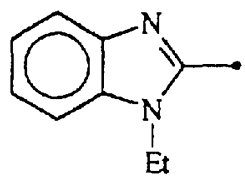
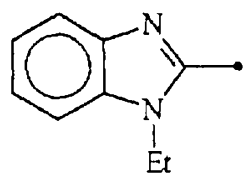
Compound No.	X	Y	m	R
1-17		S	2	H
1-18		O	1	MeO
1-19		O	1	EtO
1-20		O	1	Cl
1-21		O	1	F
1-22		O	1	Me
1-23		O	1	*i*Pr
1-24		O	2	Et

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж)

Table 1 (cont.)

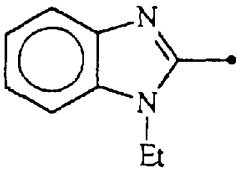
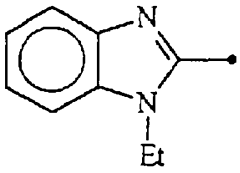
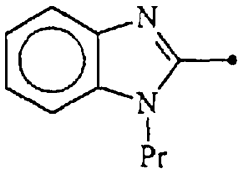
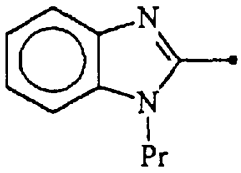
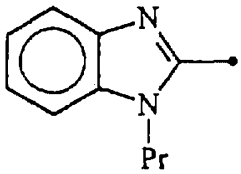
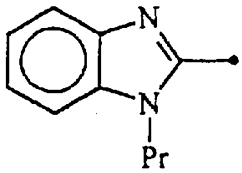
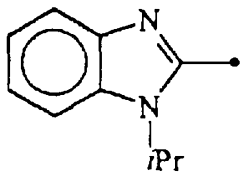
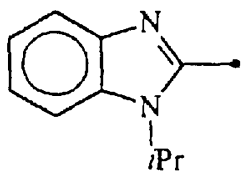
Compound No.	X	Y	m	R
1-25		S	1	Cl
1-26		S	1	Me
1-27		O	1	H
1-28		O	2	H
1-29		O	3	*t*Bu
1-30		O	1	Me
1-31		O	1	MeO
1-32		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

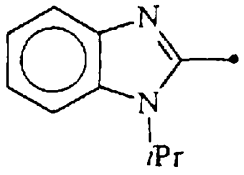
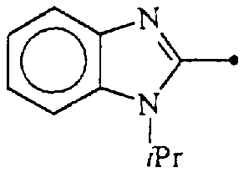
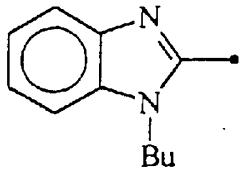
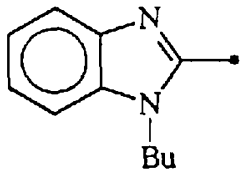
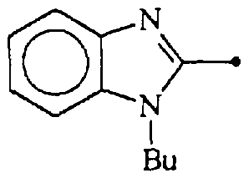
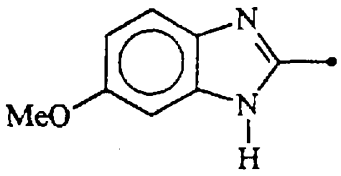
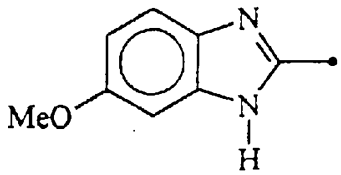
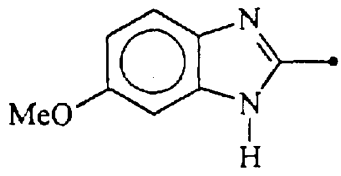
Compound No.	X	Y	m	R
1-33		S	1	PrO
1-34		S	1	Me
1-35		O	1	H
1-36		O	3	H
1-37		O	1	F
1-38		S	1	H
1-39		O	1	H
1-40		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

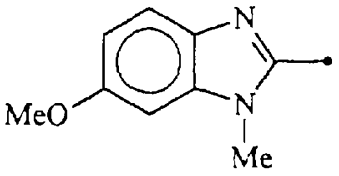
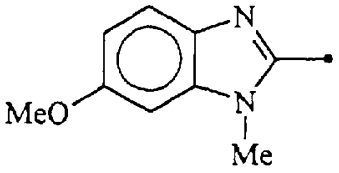
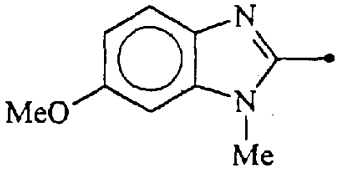
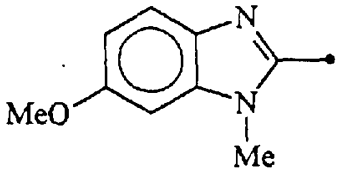
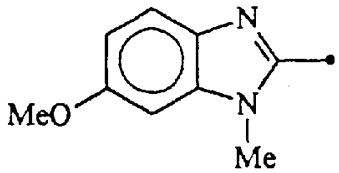
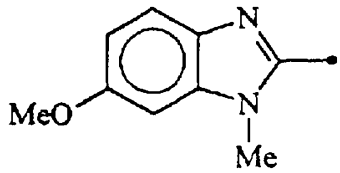
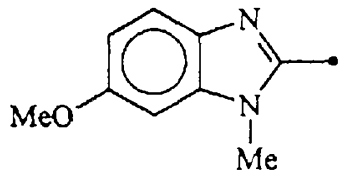
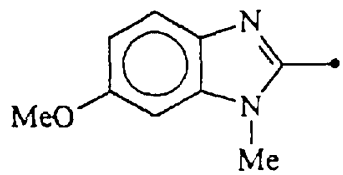
Compound No.	X	Y	m	R
1-41		S	1	H
1-42		S	5	Cl
1-43		O	1	H
1-44		O	4	H
1-45		S	1	H
1-46		O	1	H
1-47		O	3	H
1-48		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

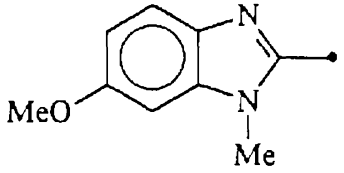
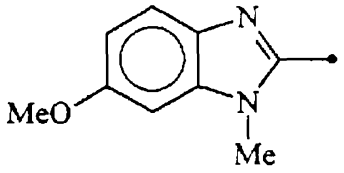
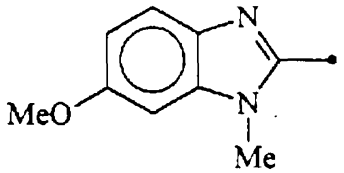
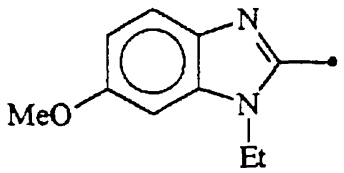
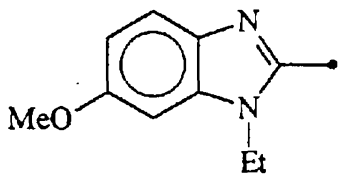
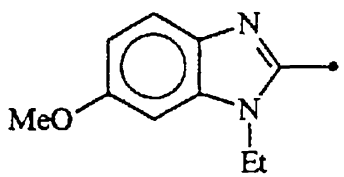
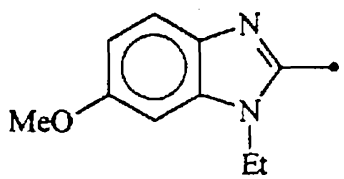
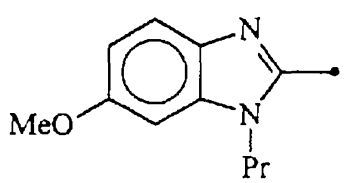
Compound No.	X	Y	m	R
1-49		O	1	H
1-50		O	2	H
1-51		O	3	H
1-52		O	4	H
1-53		O	5	H
1-54		S	1	H
1-55		S	2	H
1-56		O	1	Me

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

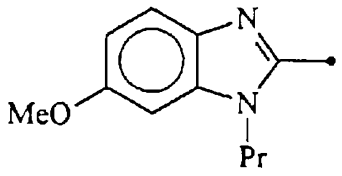
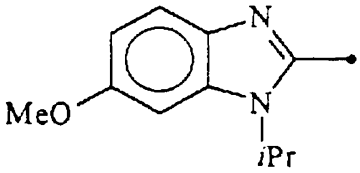
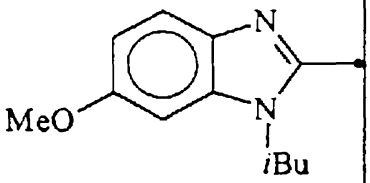
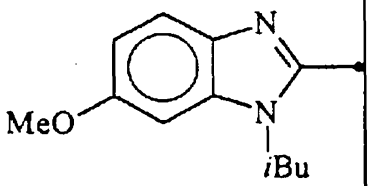
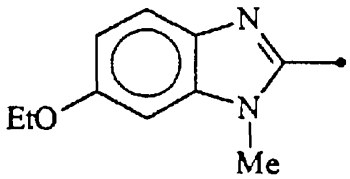
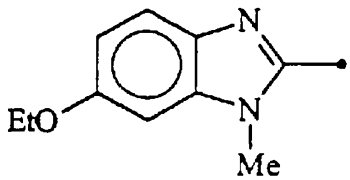
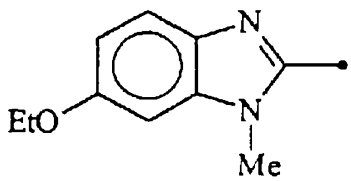
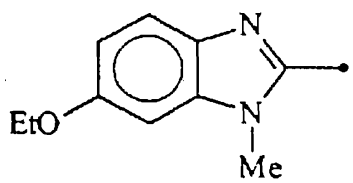
Compound No.	X	Y	m	R
1-57		O	1	MeO
1-58		O	1	F
1-59		O	1	Cl
1-60		O	1	H
1-61		O	2	H
1-62		O	1	MeO
1-63		S	1	H
1-64		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

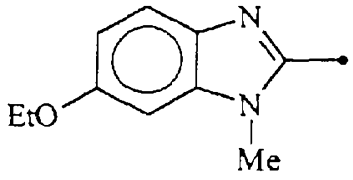
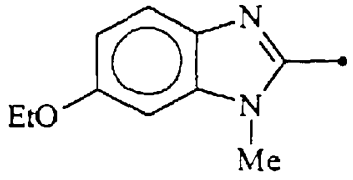
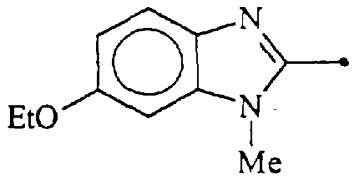
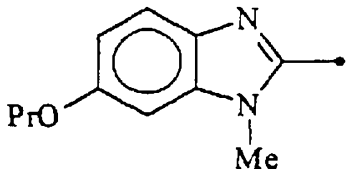
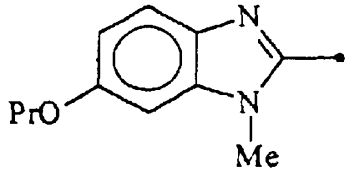
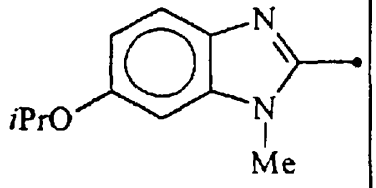
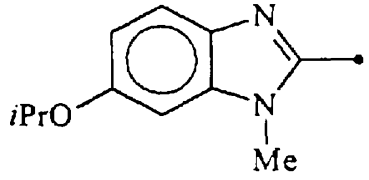
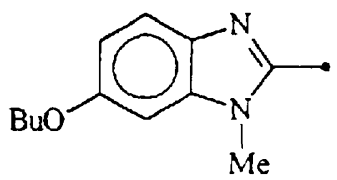
Compound No.	X	Y	m	R
1-65		S	1	H
1-66		O	1	H
1-67		O	1	H
1-68		S	1	H
1-69		O	1	H
1-70		O	1	MeO
1-71		O	1	Cl
1-72		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

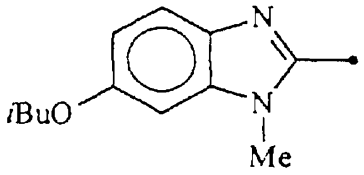
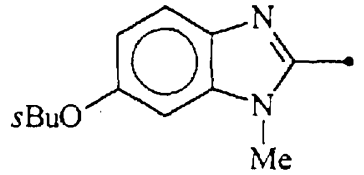
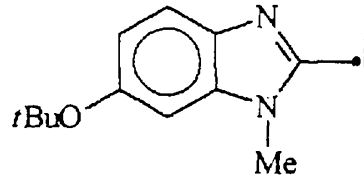
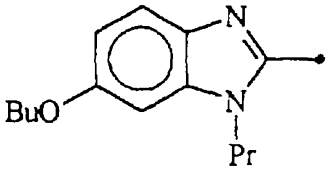
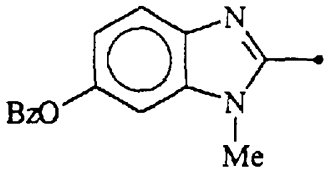
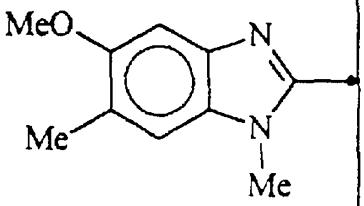
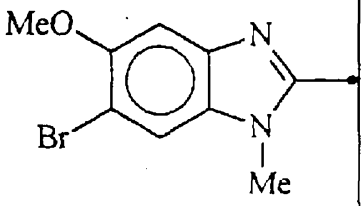
Compound No.	X	Y	m	R
1-73		O	3	H
1-74		S	1	H
1-75		S	4	Et
1-76		O	1	H
1-77		S	1	H
1-78		O	1	H
1-79		O	3	H
1-80		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

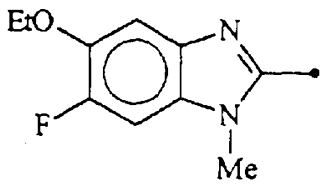
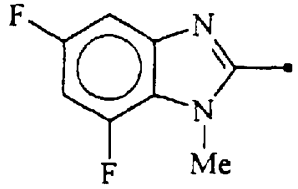
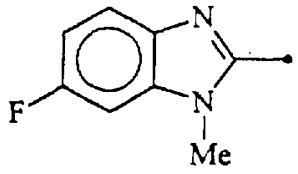
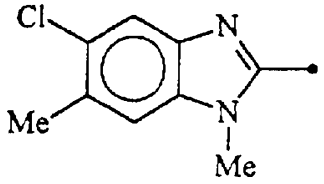
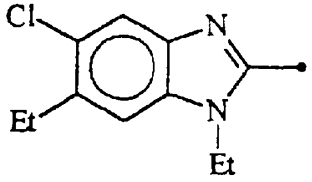
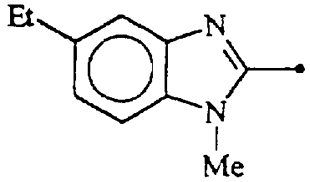
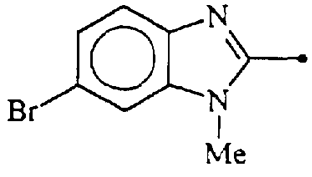
Compound No.	X	Y	m	R
1-81		O	1	H
1-82		O	1	H
1-83		O	1	H
1-84		O	1	H
1-85		O	1	H
1-86		O	1	H
1-87		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

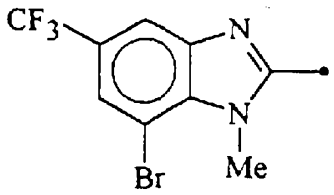
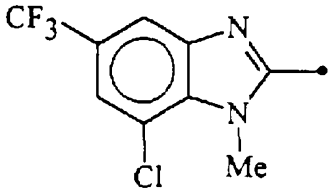
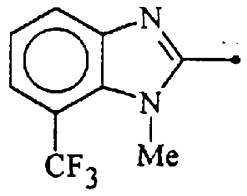
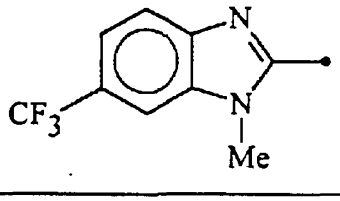
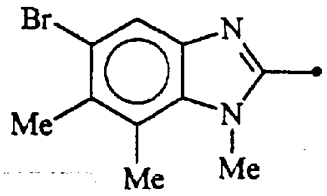
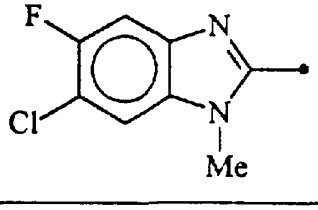
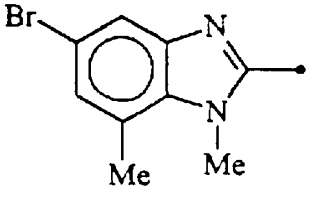
Compound No.	X	Y	m	R
1-88		O	1	H
1-89		O	1	H
1-90		O	1	H
1-91		O	1	H
1-92		O	1	H
1-93		O	1	H
1-94		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table I (cont.)

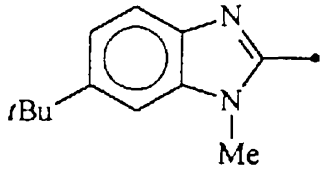
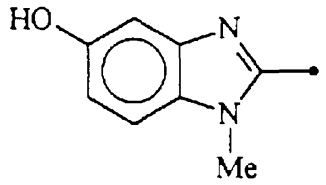
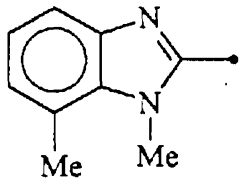
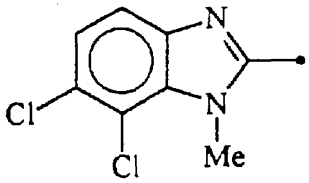
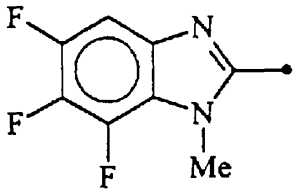
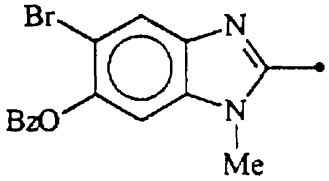
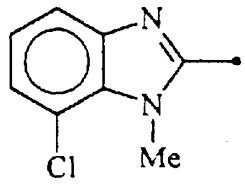
Compound No.	X	Y	m	R
1-95		O	1	H
1-96		O	1	H
1-97		O	1	H
1-98		O	1	H
1-99		O	1	H
1-100		O	1	H
1-101		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

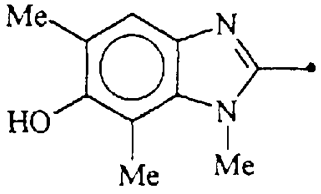
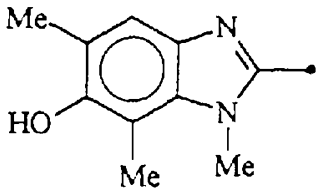
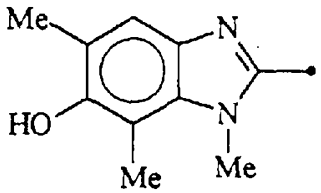
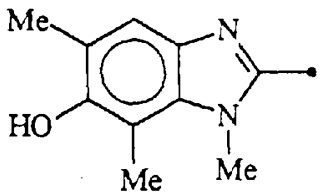
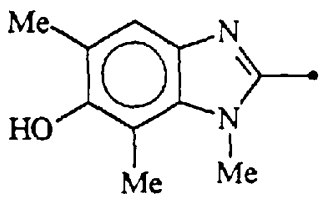
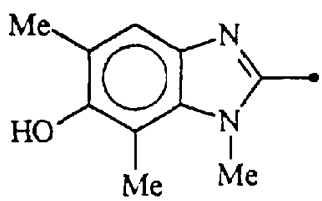
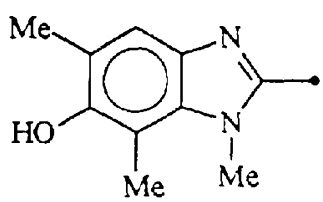
Compound No.	X	Y	m	R
1-102		O	1	H
1-103		O	1	H
1-104		O	1	H
1-105		O	1	H
1-106		O	1	H
1-107		O	1	H
1-108		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

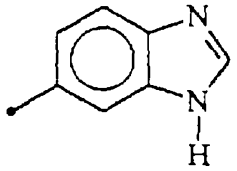
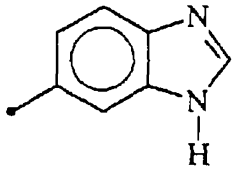
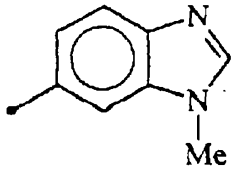
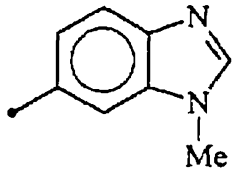
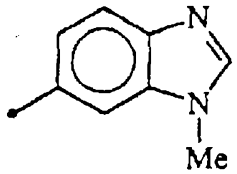
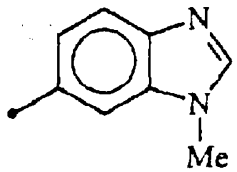
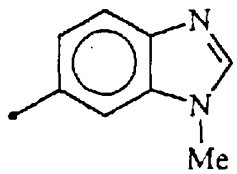
Compound No.	X	Y	m	R
1-109		O	1	H
1-110		O	2	H
1-111		O	3	H
1-112		S	1	H
1-113		O	1	Me
1-114		O	1	MeO
1-115		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 1 (продолж.)

Table 1 (cont.)

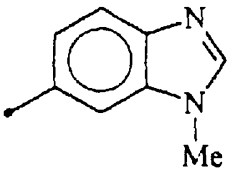
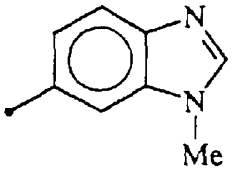
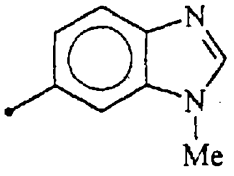
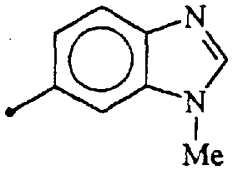
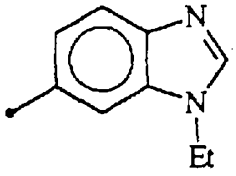
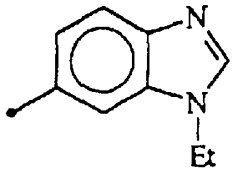
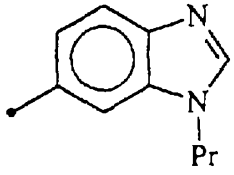
Compound No.	X	Y	m	R
1-116		O	1	H
1-117		S	1	H
1-118		O	1	H
1-119		O	2	H
1-120		O	3	H
1-121		O	4	H
1-122		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

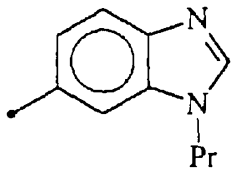
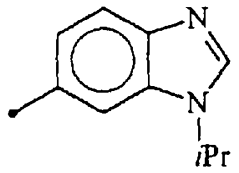
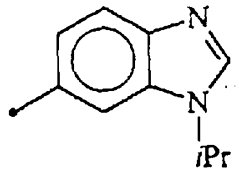
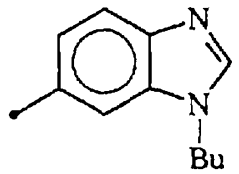
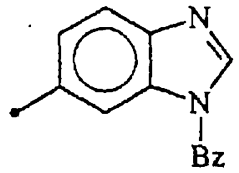
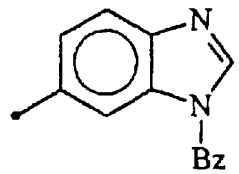
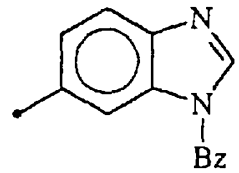
Compound No.	X	Y	m	R
1-123		O	1	MeO
1-124		O	1	Cl
1-125		S	1	H
1-126		S	3	H
1-127		O	1	H
1-128		S	1	H
1-129		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

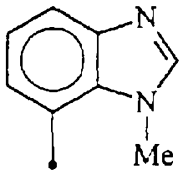
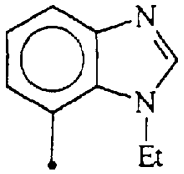
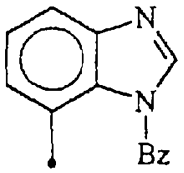
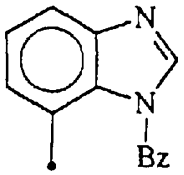
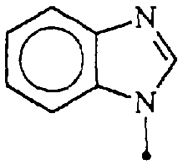
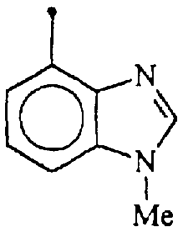
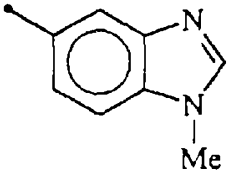
Table 1 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
1-130		O	1	Cl
1-131		O	1	H
1-132		S	1	H
1-133		O	1	H
1-134		O	1	H
1-135		O	3	H
1-136		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

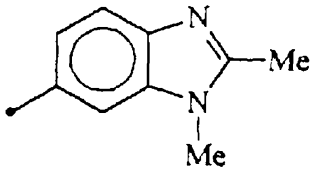
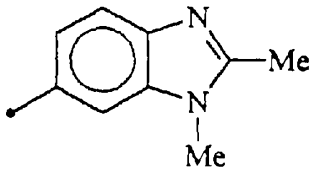
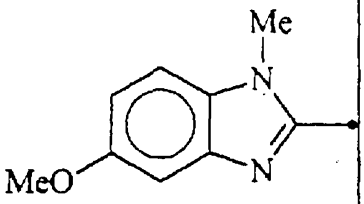
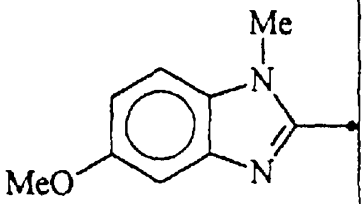
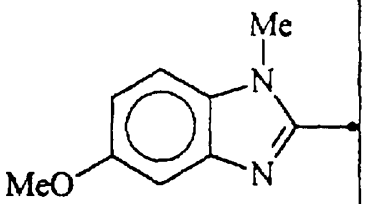
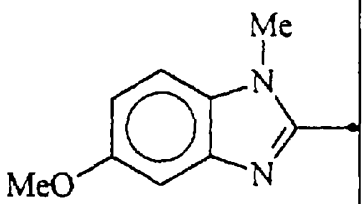
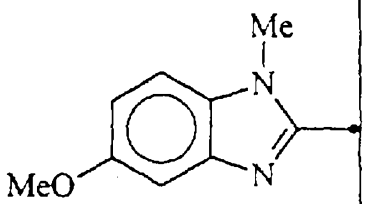
Таблица I (продолж.)
Table 1 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
1-137		O	1	H
1-138		O	1	H
1-139		O	1	H
1-140		S	1	H
1-141		O	1	H
1-142		O	1	H
1-143		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)
Table 1 (cont.)

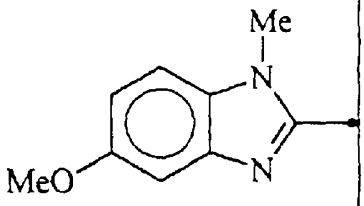
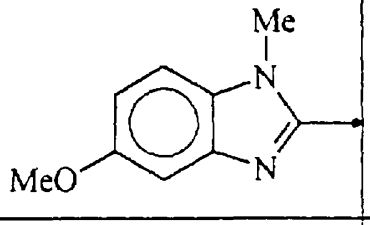
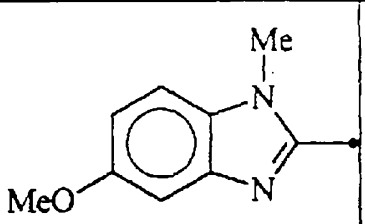
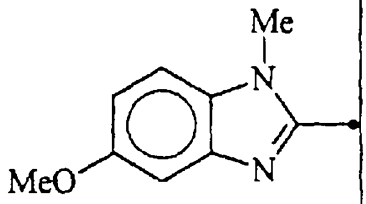
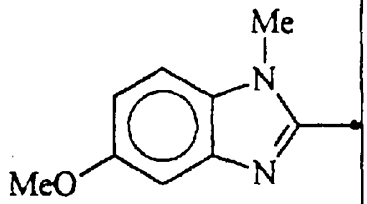
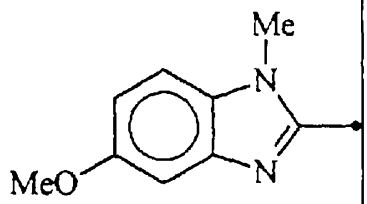
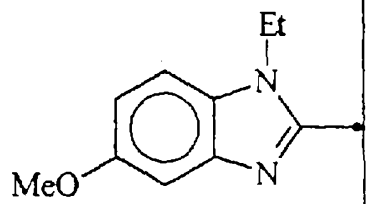
Compound No.	X	Y	m	R
1-144		O	1	H
1-145		S	1	H
1-146		O	1	H
1-147		O	2	H
1-148		O	3	H
1-149		O	4	H
1-150		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

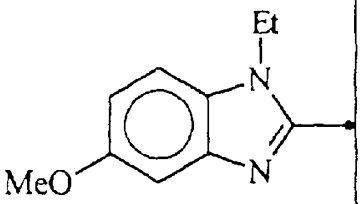
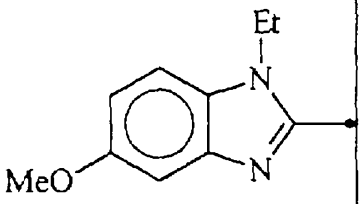
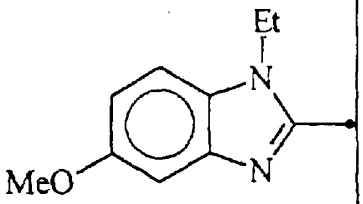
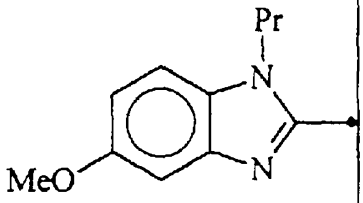
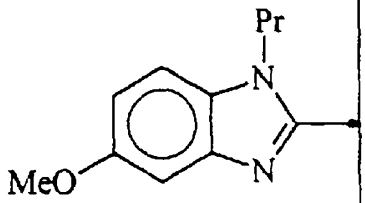
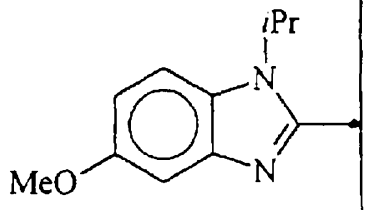
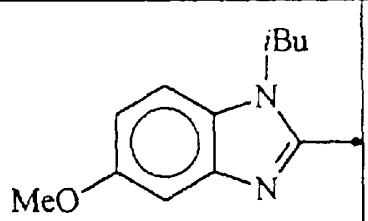
Compound No.	X	Y	m	R
1-151		S	1	H
1-152		S	2	H
1-153		O	1	Me
1-154		O	2	Me
1-155		O	1	F
1-156		O	1	Cl
1-157		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

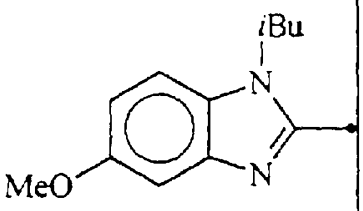
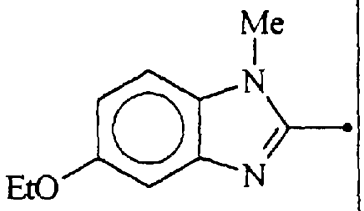
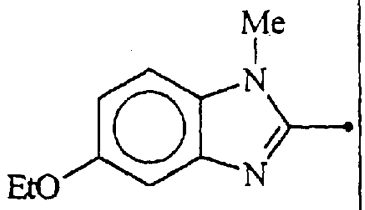
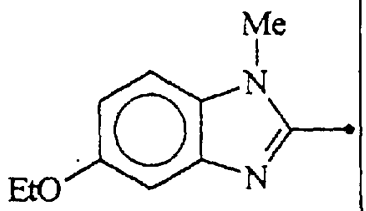
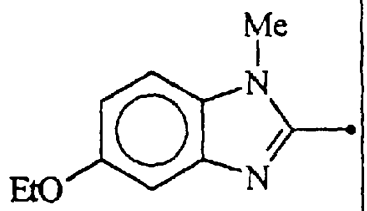
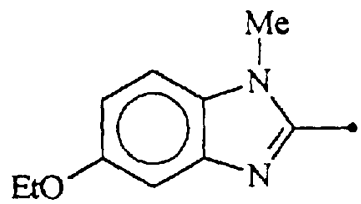
Compound No.	X	Y	m	R
1-158		O	2	H
1-159		O	1	MeO
1-160		S	1	H
1-161		O	1	H
1-162		S	1	H
1-163		O	1	H
1-164		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

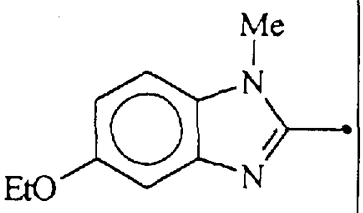
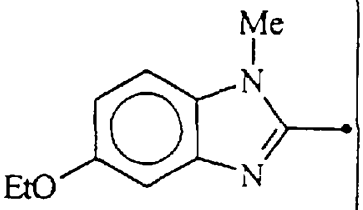
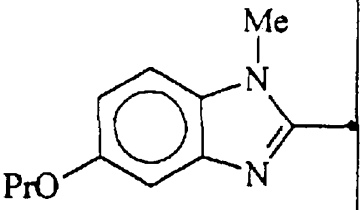
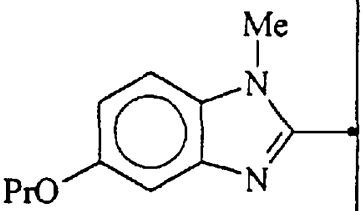
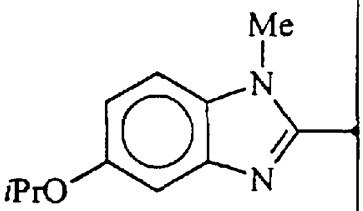
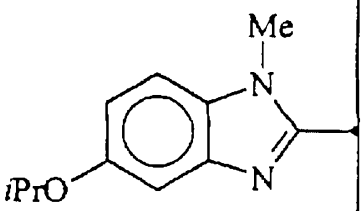
Compound No.	X	Y	m	R
1-165		S	1	H
1-166		O	1	H
1-167		O	1	MeO
1-168		O	1	Cl
1-169		O	2	H
1-170		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

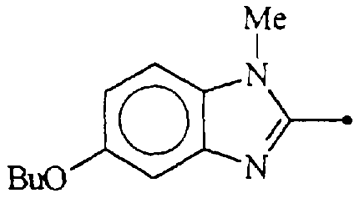
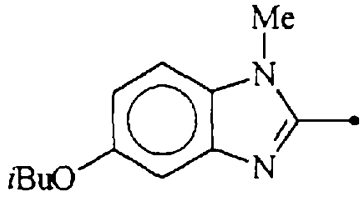
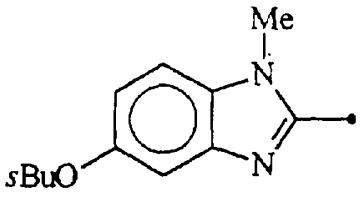
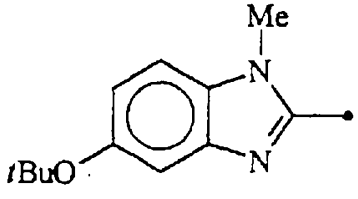
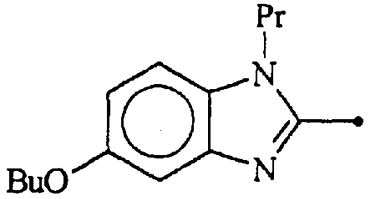
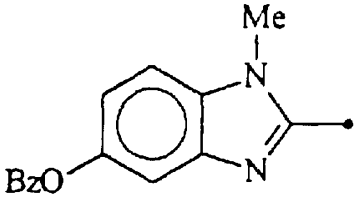
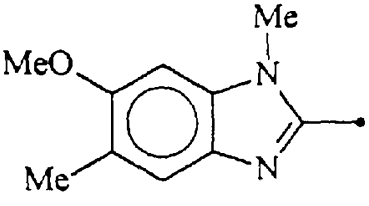
Table 1 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
1-171		S	1	H
1-172		S	4	Et
1-173		O	1	H
1-174		S	1	H
1-175		O	1	H
1-176		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)
Table 1 (cont.)

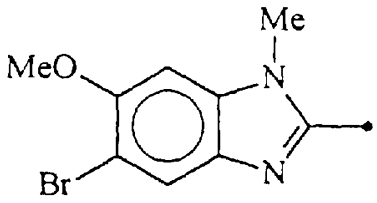
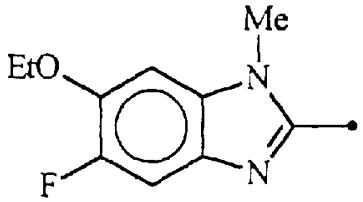
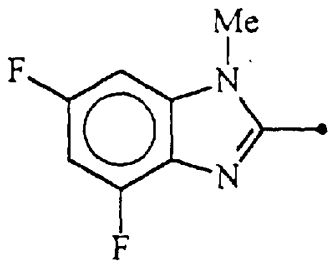
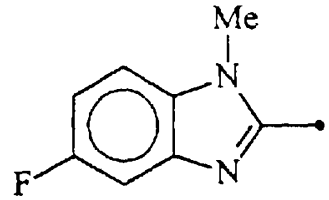
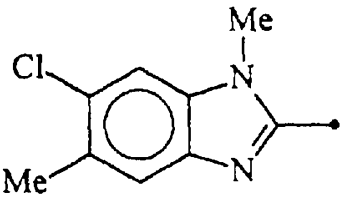
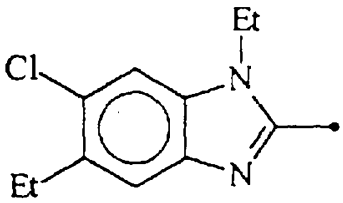
Compound No.	X	Y	m	R
1-177		O	1	H
1-178		O	1	H
1-179		O	1	H
1-180		O	1	H
1-181		O	1	H
1-182		O	1	H
1-183		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 1 (продолж.)

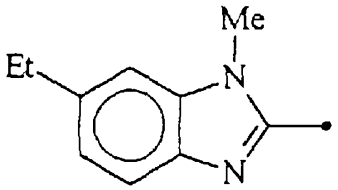
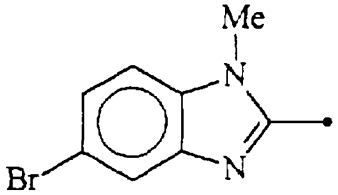
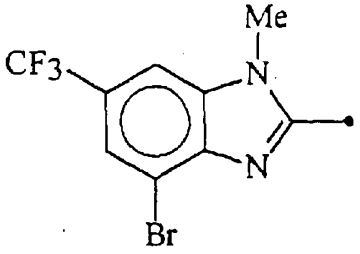
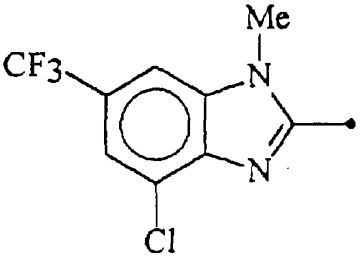
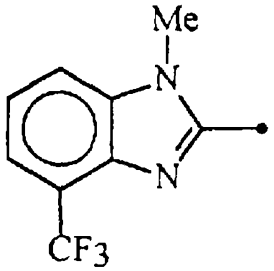
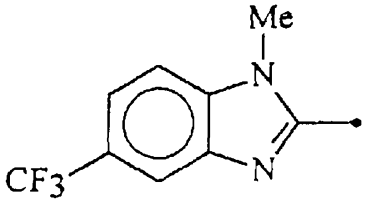
Table 1 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
1-184		O	1	H
1-185		O	1	H
1-186		O	1	H
1-187		O	1	H
1-188		O	1	H
1-189		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)
Table 1 (cont.)

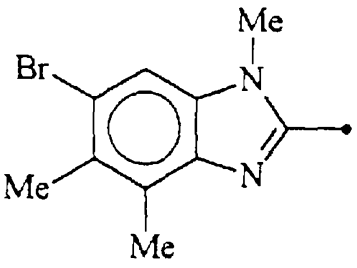
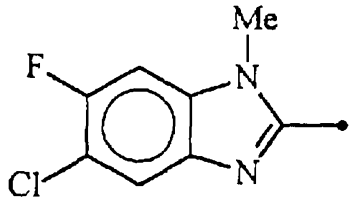
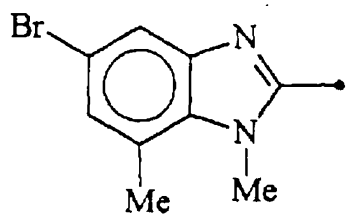
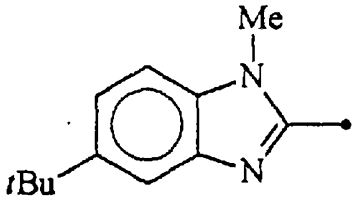
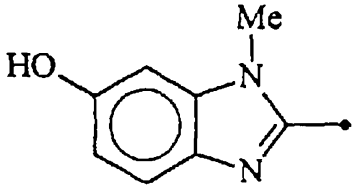
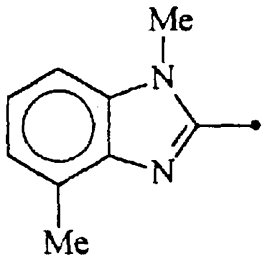
Compound No.	X	Y	m	R
1-190		O	1	H
1-191		O	1	H
1-192		O	1	H
1-193		O	1	H
1-194		O	1	H
1-195		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 1 (продолж.)

Table 1 (cont.)

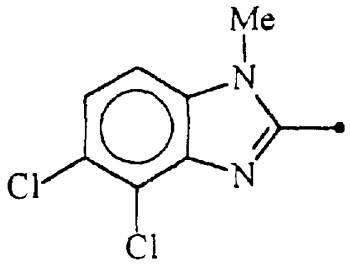
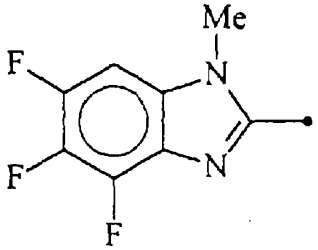
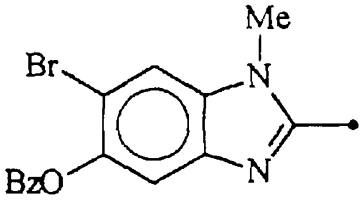
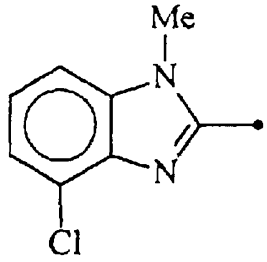
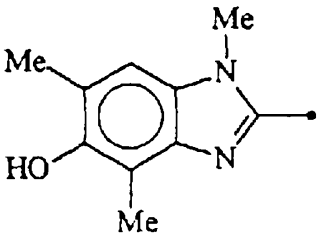
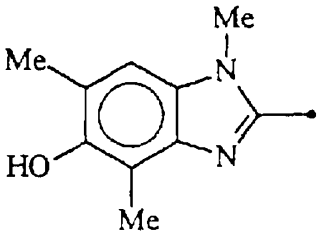
Compound No.	X	Y	m	R
1-196		O	1	H
1-197		O	1	H
1-198		O	2	H
1-199		O	1	H
1-200		O	1	H
1-201		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

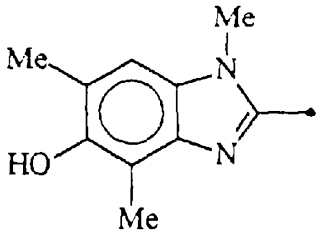
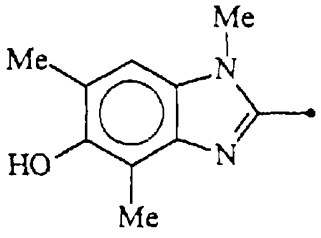
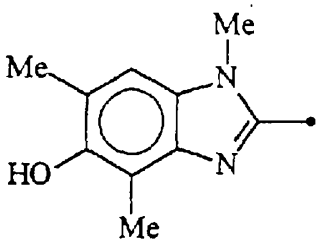
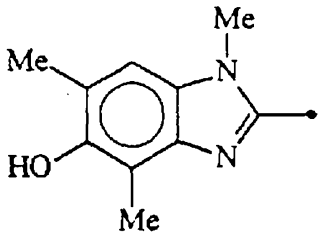
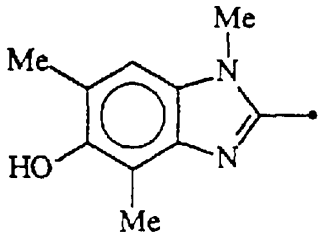
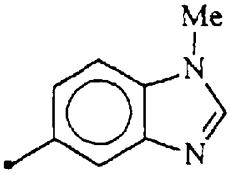
Compound No.	X	Y	m	R
1-202		O	1	H
1-203		O	1	H
1-204		O	1	H
1-205		O	1	H
1-206		O	1	H
1-207		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

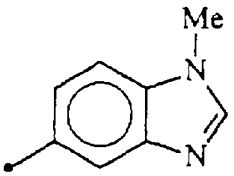
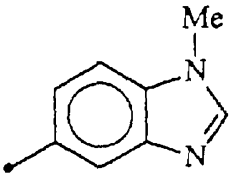
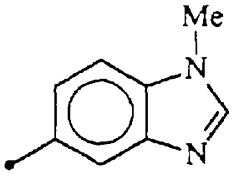
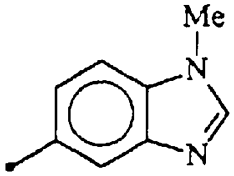
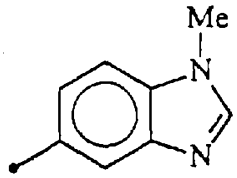
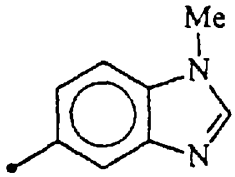
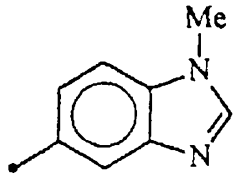
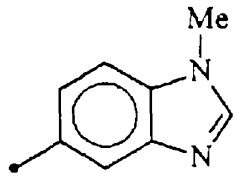
Compound No.	X	Y	m	R
1-208		O	3	H
1-209		S	1	H
1-210		O	1	Me
1-211		O	1	MeO
1-212		O	1	Cl
1-213		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

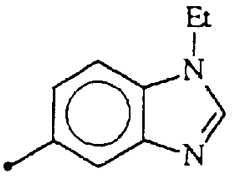
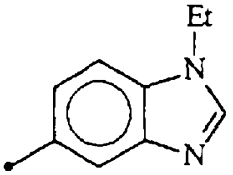
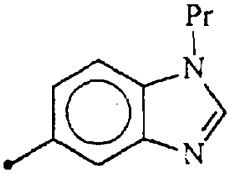
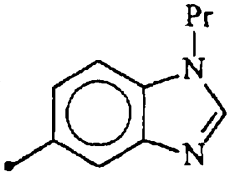
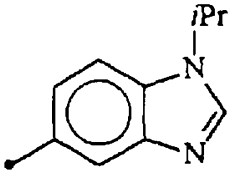
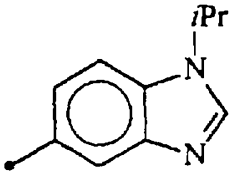
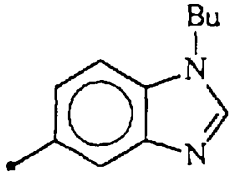
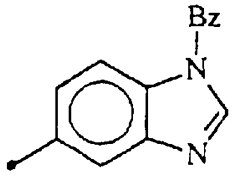
Compound No.	X	Y	m	R
1-214		O	2	H
1-215		O	3	H
1-216		O	4	H
1-217		O	5	H
1-218		O	1	MeO
1-219		O	1	Cl
1-220		S	1	H
1-221		S	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

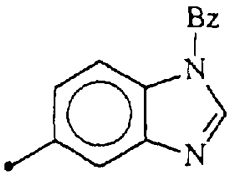
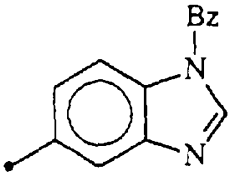
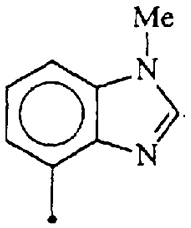
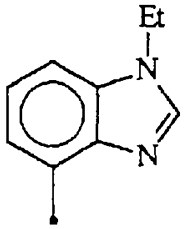
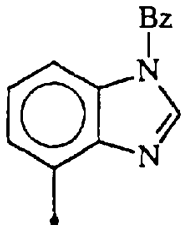
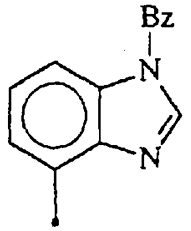
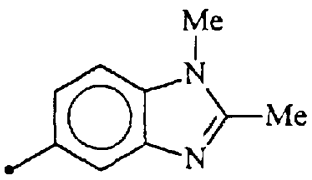
Compound No.	X	Y	m	R
1-222		O	1	H
1-223		S	1	H
1-224		O	1	H
1-225		O	1	Cl
1-226		O	1	H
1-227		S	1	H
1-228		O	1	H
1-229		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

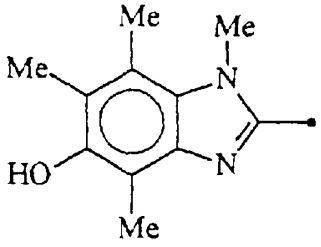
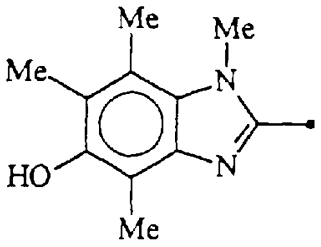
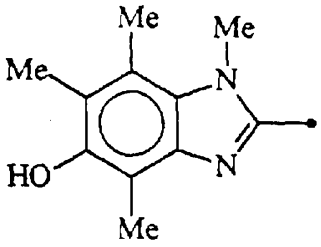
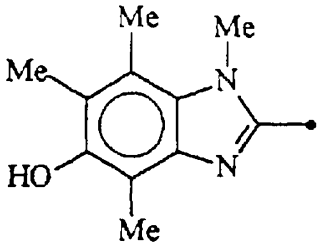
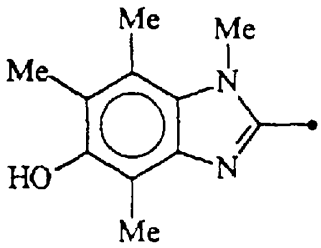
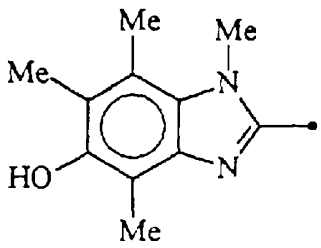
Compound No.	X	Y	m	R
1-230		O	3	H
1-231		S	1	H
1-232		O	1	H
1-233		O	1	H
1-234		O	1	H
1-235		S	1	H
1-236		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

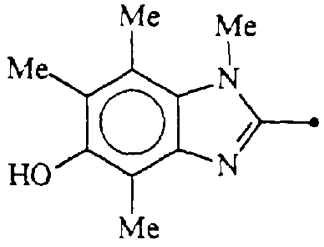
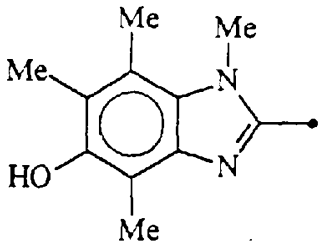
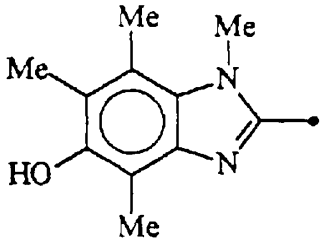
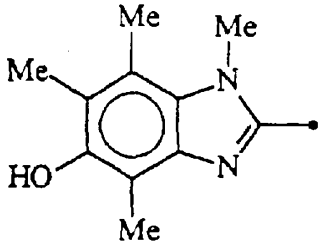
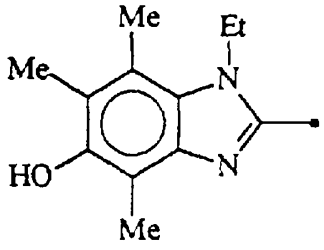
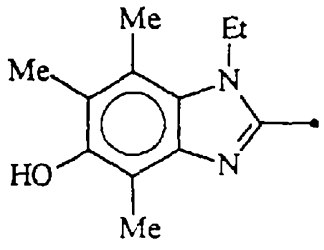
Compound No.	X	Y	m	R
1-237		O	1	H
1-238		O	2	H
1-239		O	3	H
1-240		O	4	H
1-241		S	1	H
1-242		O	1	MeO

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

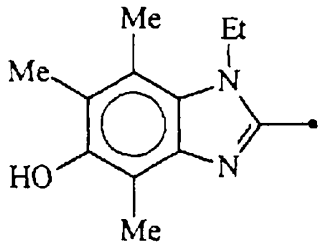
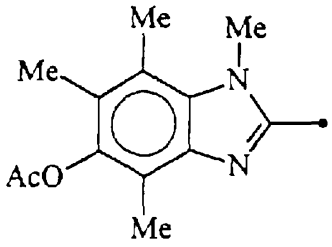
Compound No.	X	Y	m	R
1-243		O	1	Cl
1-244		O	1	F
1-245		O	1	CF_3
1-246		O	1	Et
1-247		O	1	H
1-248		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица I (продолж.)

Table 1 (cont.)

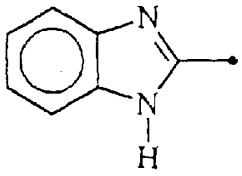
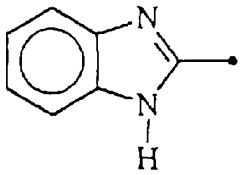
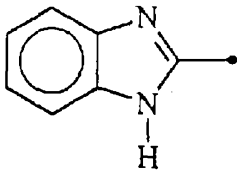
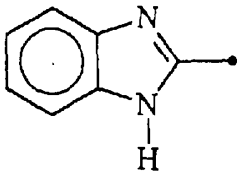
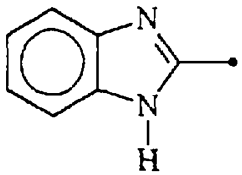
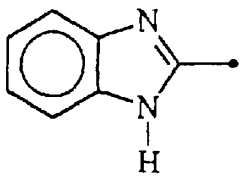
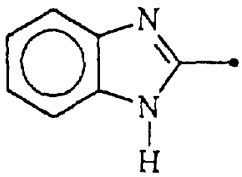
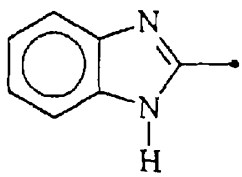
Compound No.	X	Y	m	R
1-249		O	1	MeO
1-250		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2

Table 2

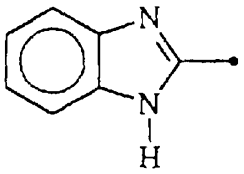
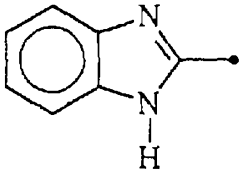
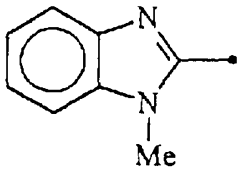
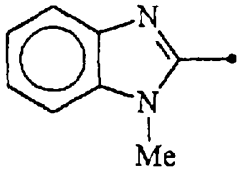
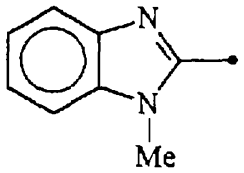
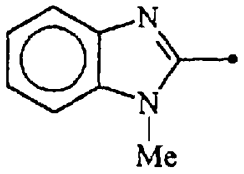
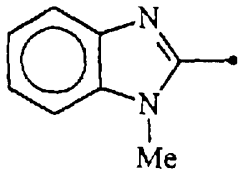
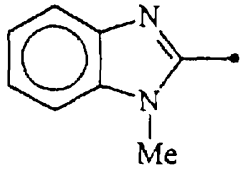
Compound No.	X	Y	m	R
2-1		0	1	H
2-2		0	2	H
2-3		0	3	H
2-4		0	4	H
2-5		0	5	MeO
2-6		S	1	H
2-7		O	1	MeO
2-8		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

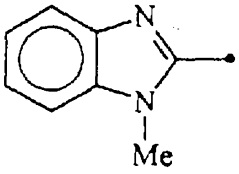
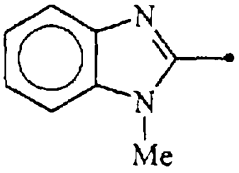
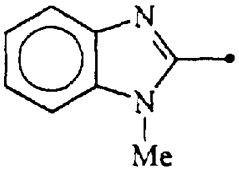
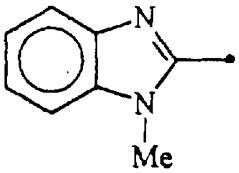
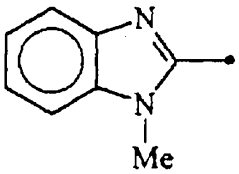
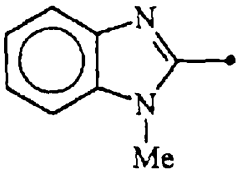
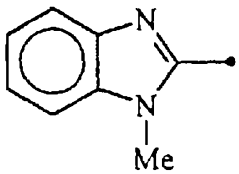
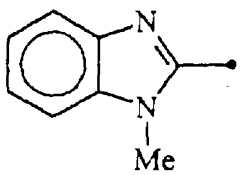
Table 2 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
2-9		O	1	Me
2-10		S	1	MeO
2-11		O	1	H
2-12		O	2	H
2-13		O	3	H
2-14		O	4	H
2-15		O	5	H
2-16		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)
Table 2 (cont.)

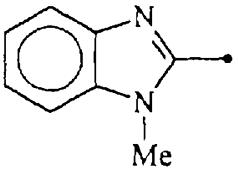
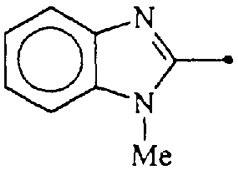
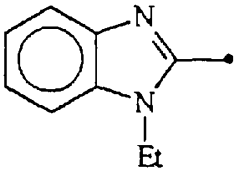
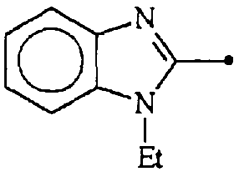
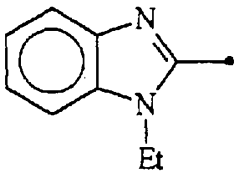
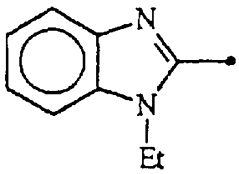
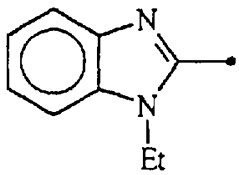
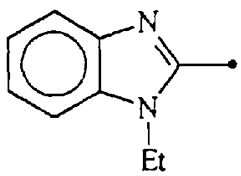
Compound No.	X	Y	m	R
2-17		S	2	H
2-18		O	1	MeO
2-19		O	1	EtO
2-20		O	1	Cl
2-21		O	1	F
2-22		O	1	Me
2-23		O	1	*i*Pr
2-24		O	2	Et

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

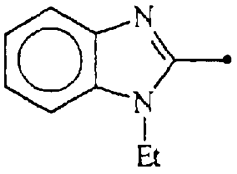
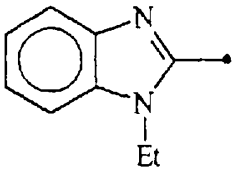
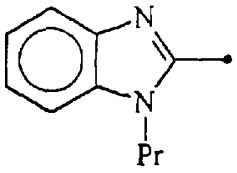
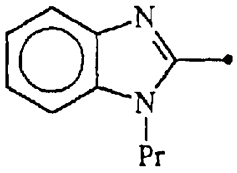
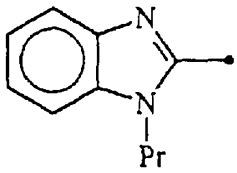
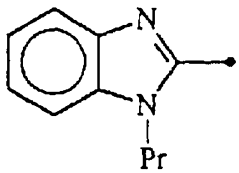
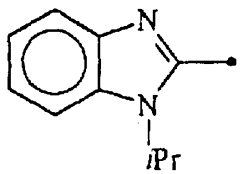
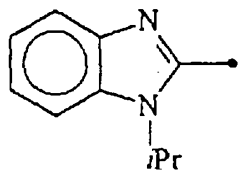
Compound No.	X	Y	m	R
2-25		S	1	Cl
2-26		S	1	Me
2-27		O	1	H
2-28		O	2	H
2-29		O	3	*t*Bu
2-30		O	1	Me
2-31		O	1	MeO
2-32		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

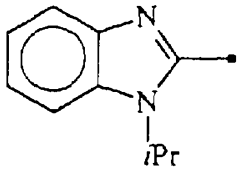
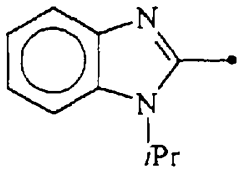
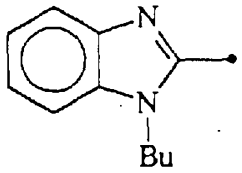
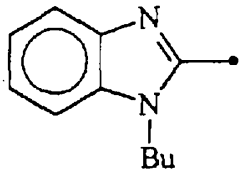
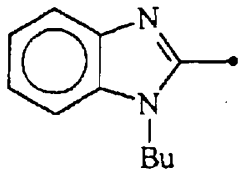
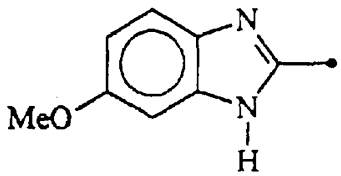
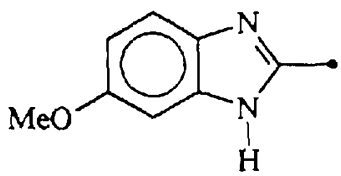
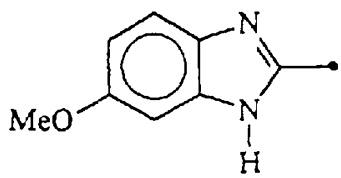
Compound No.	X	Y	m	R
2-33		S	1	PrO
2-34		S	1	Me
2-35		O	1	H
2-36		O	3	H
2-37		O	1	F
2-38		S	1	H
2-39		O	1	H
2-40		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

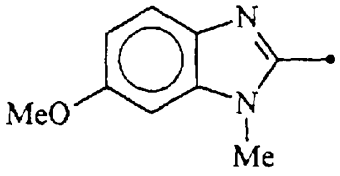
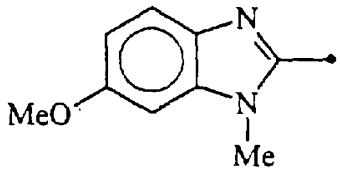
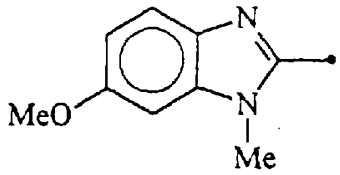
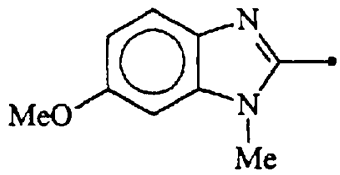
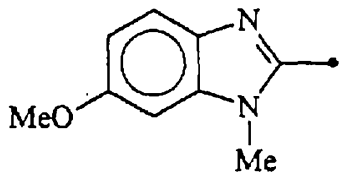
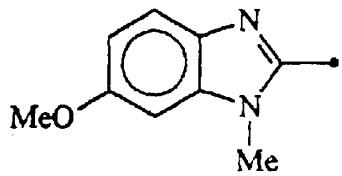
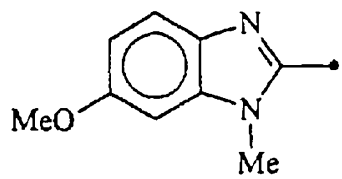
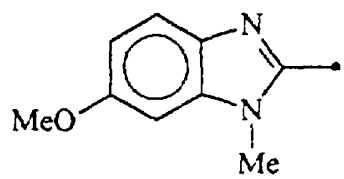
Compound No.	X	Y	m	R
2-41		S	1	H
2-42		S	5	Cl
2-43		O	1	H
2-44		O	4	H
2-45		S	1	H
2-46		O	1	H
2-47		O	3	H
2-48		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

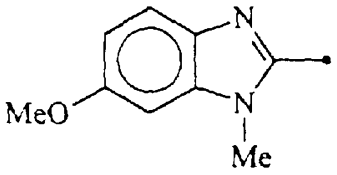
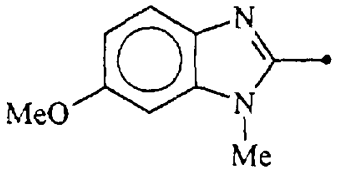
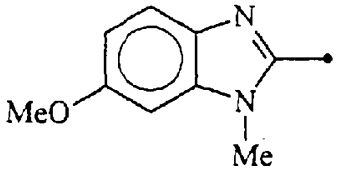
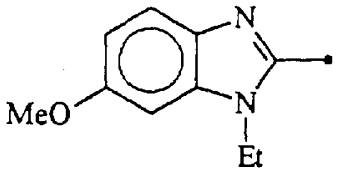
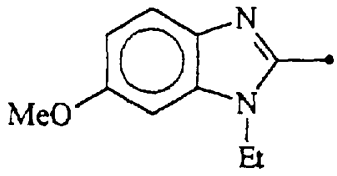
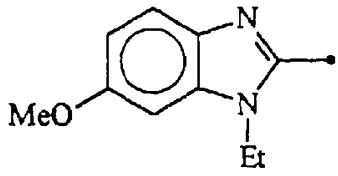
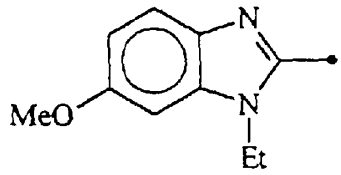
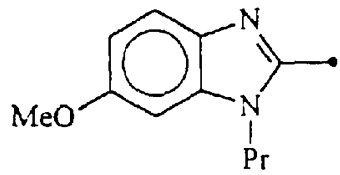
Compound No.	X	Y	m	R
2-49		O	1	H
2-50		O	2	H
2-51		O	3	H
2-52		O	4	H
2-53		O	5	H
2-54		S	1	H
2-55		S	2	H
2-56		O	1	Me

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

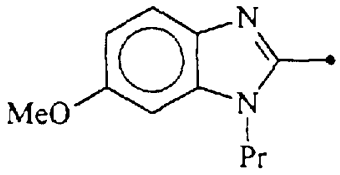
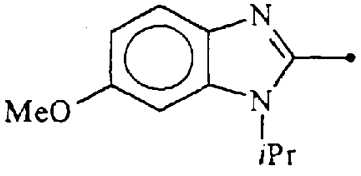
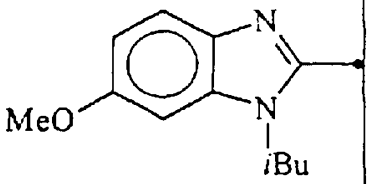
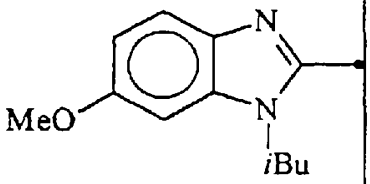
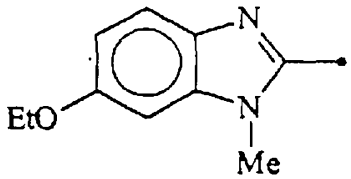
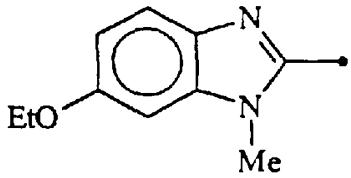
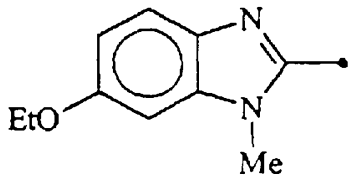
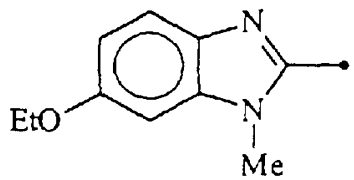
Compound No.	X	Y	m	R
2-57		O	1	MeO
2-58		O	1	F
2-59		O	1	Cl
2-60		O	1	H
2-61		O	2	H
2-62		O	1	MeO
2-63		S	1	H
2-64		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

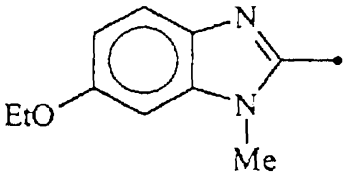
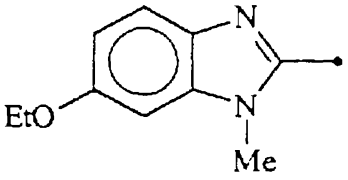
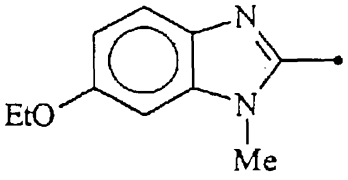
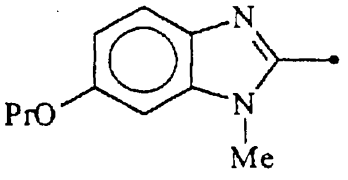
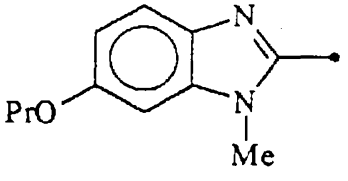
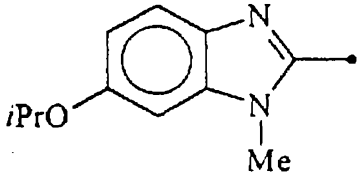
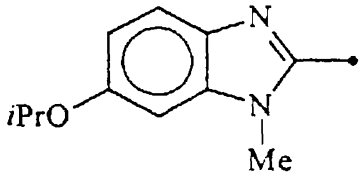
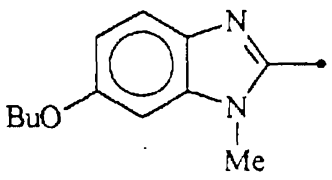
Compound No.	X	Y	m	R
2-65		S	1	H
2-66		O	1	H
2-67		O	1	H
2-68		S	1	H
2-69		O	1	H
2-70		O	1	MeO
2-71		O	1	Cl
2-72		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

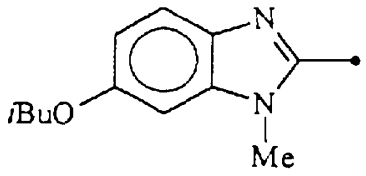
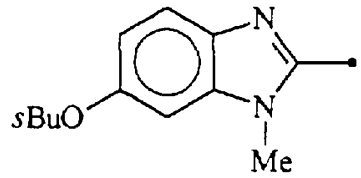
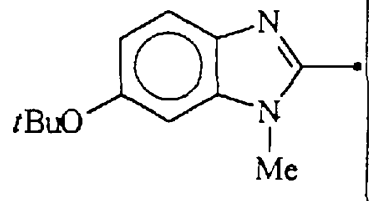
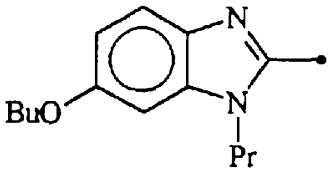
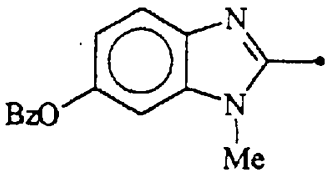
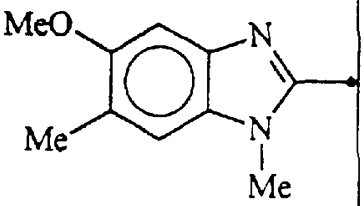
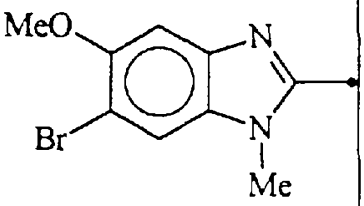
Compound No.	X	Y	m	R
2-73		O	3	H
2-74		S	1	H
2-75		S	4	Et
2-76		O	1	H
2-77		S	1	H
2-78		O	1	H
2-79		O	3	H
2-80		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

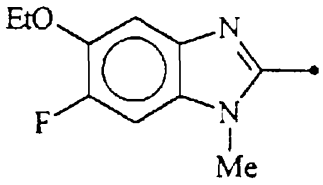
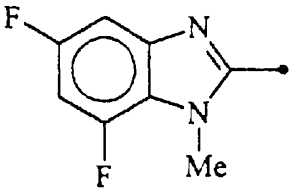
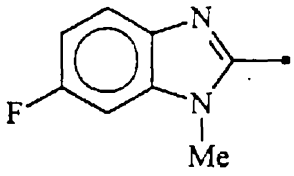
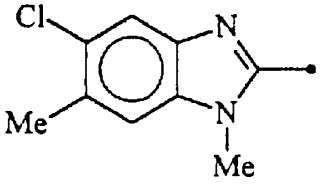
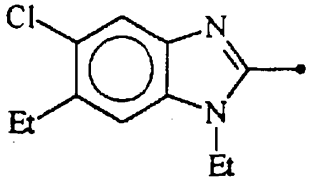
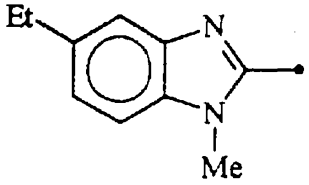
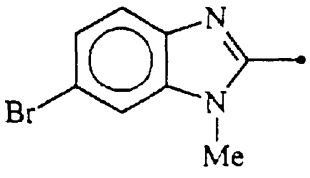
Compound No.	X	Y	m	R
2-81		O	1	H
2-82		O	1	H
2-83		O	1	H
2-84		O	1	H
2-85		O	1	H
2-86		O	1	H
2-87		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

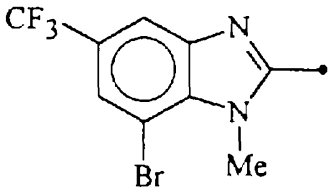
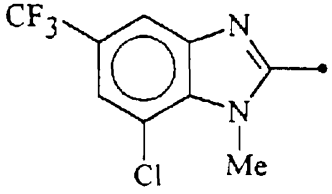
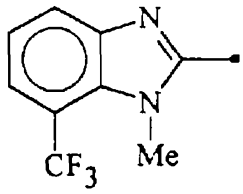
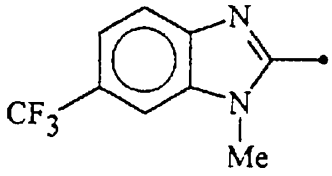
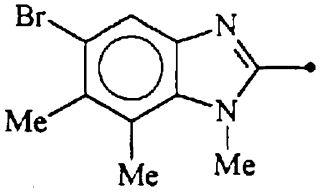
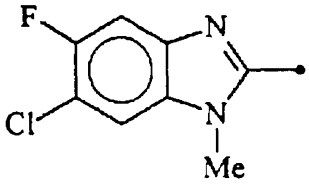
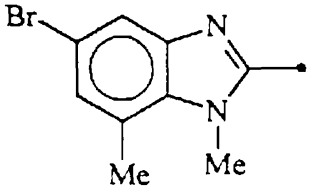
Compound No.	X	Y	m	R
2-88		O	1	H
2-89		O	1	H
2-90		O	1	H
2-91		O	1	H
2-92		O	1	H
2-93		O	1	H
2-94		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

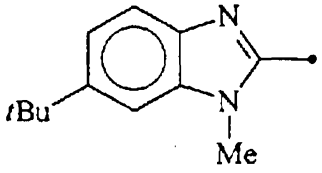
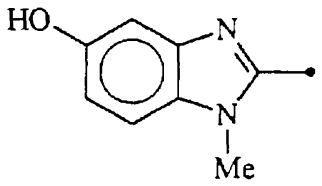
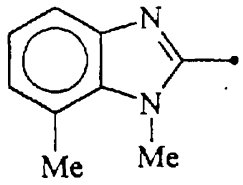
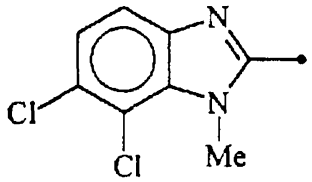
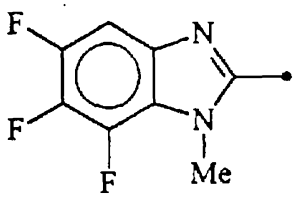
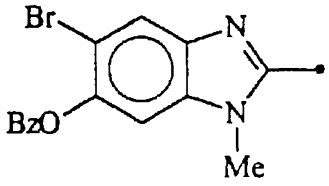
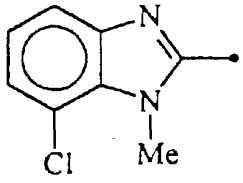
Compound No.	X	Y	m	R
2-95		O	1	H
2-96		O	1	H
2-97		O	1	H
2-98		O	1	H
2-99		O	1	H
2-100		O	1	H
2-101		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

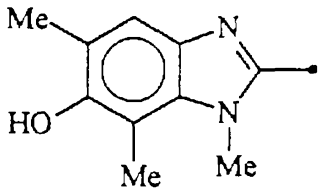
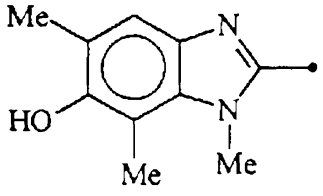
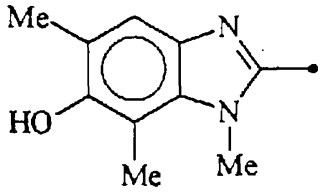
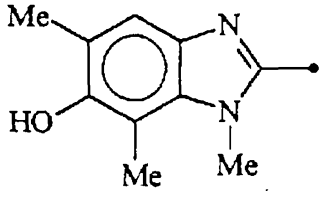
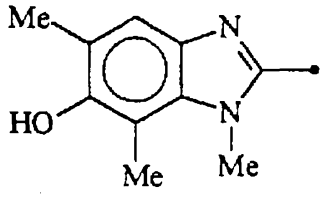
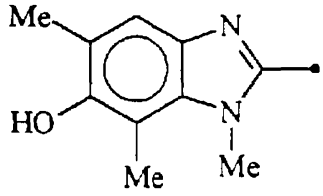
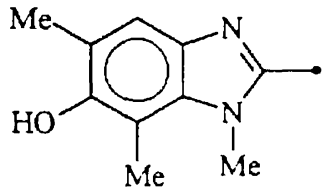
Compound No.	X	Y	m	R
2-102		O	1	H
2-103		O	1	H
2-104		O	1	H
2-105		O	1	H
2-106		O	1	H
2-107		O	1	H
2-108		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

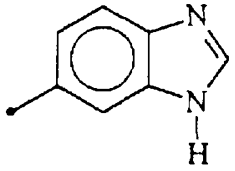
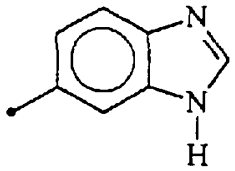
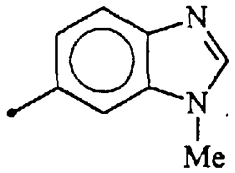
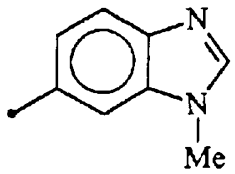
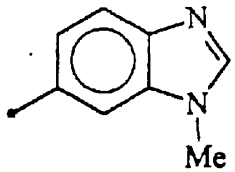
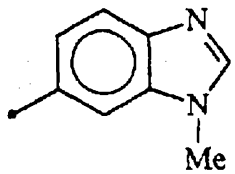
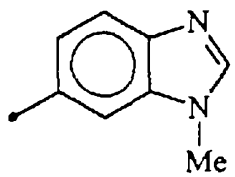
Compound No.	X	Y	m	R
2-109		O	1	H
2-110		O	2	H
2-111		O	3	H
2-112		S	1	H
2-113		O	1	Me
2-114		O	1	MeO
2-115		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

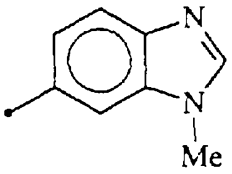
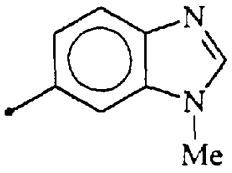
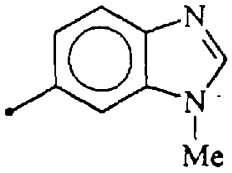
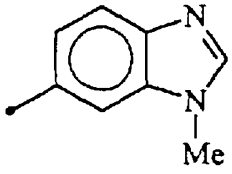
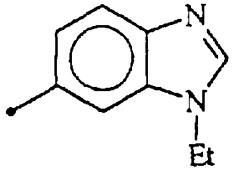
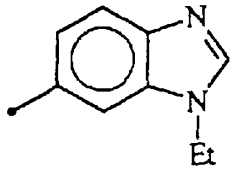
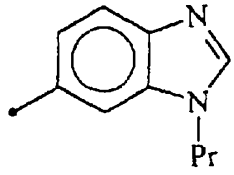
Compound No.	X	Y	m	R
2-116		O	1	H
2-117		S	1	H
2-118		O	1	H
2-119		O	2	H
2-120		O	3	H
2-121		O	4	H
2-122		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

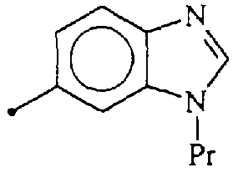
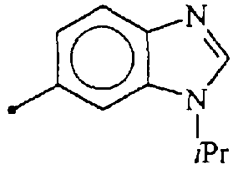
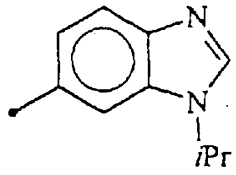
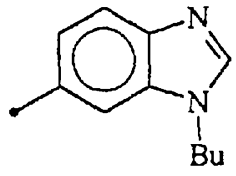
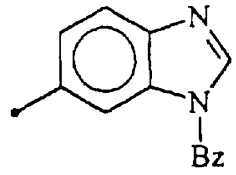
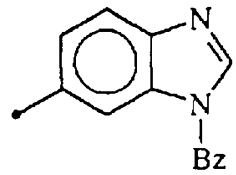
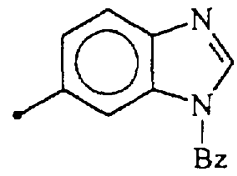
Compound No.	X	Y	m	R
2-123		O	1	MeO
2-124		O	1	Cl
2-125		S	1	H
2-126		S	3	H
2-127		O	1	H
2-128		S	1	H
2-129		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

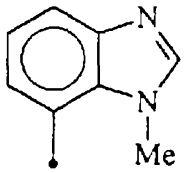
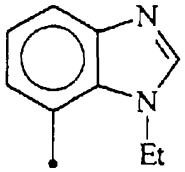
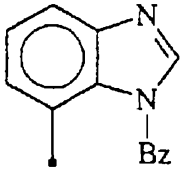
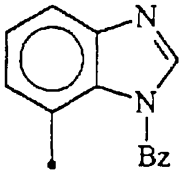
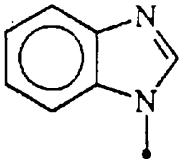
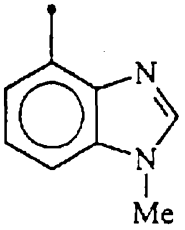
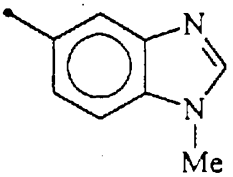
Compound No.	X	Y	m	R
2-130		O	1	Cl
2-131		O	1	H
2-132		S	1	H
2-133		O	1	H
2-134		O	1	H
2-135		O	3	H
2-136		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

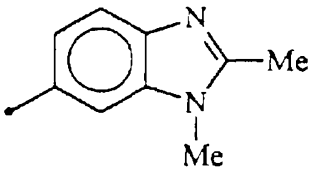
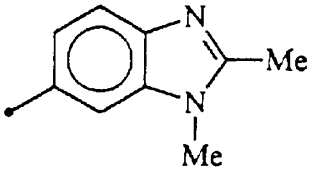
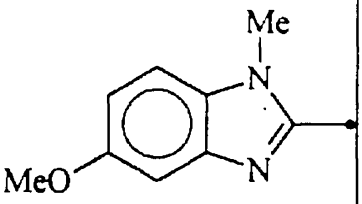
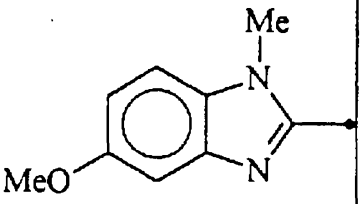
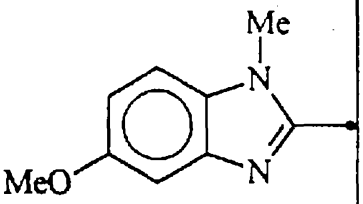
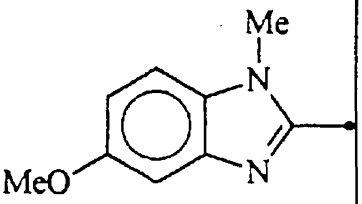
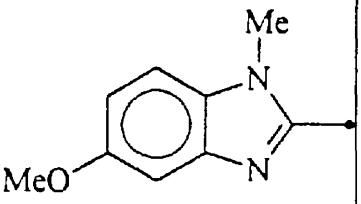
Compound No.	X	Y	m	R
2-137		O	1	H
2-138		O	1	H
2-139		O	1	H
2-140		S	1	H
2-141		O	1	H
2-142		O	1	H
2-143		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

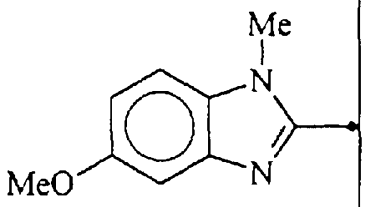
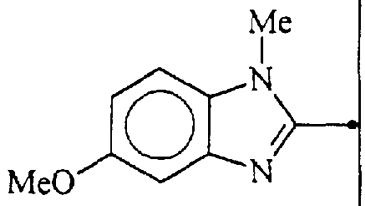
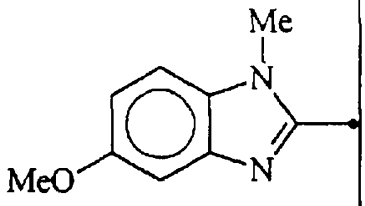
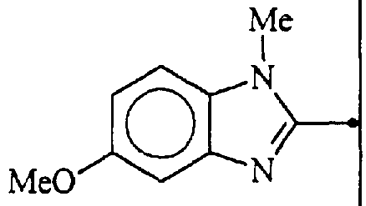
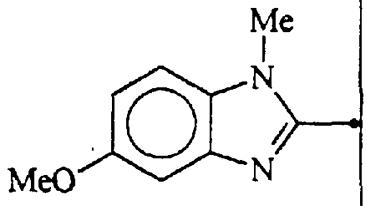
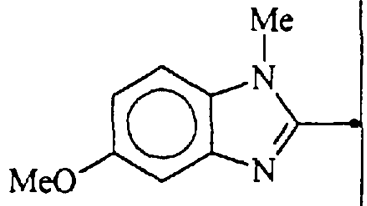
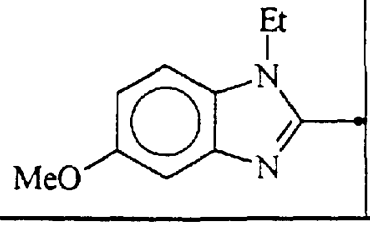
Compound No.	X	Y	m	R
2-144		O	1	H
2-145		S	1	H
2-146		O	1	H
2-147		O	2	H
2-148		O	3	H
2-149		O	4	H
2-150		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

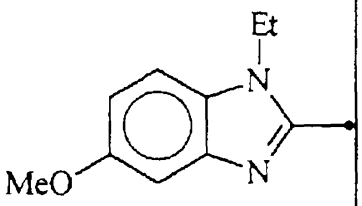
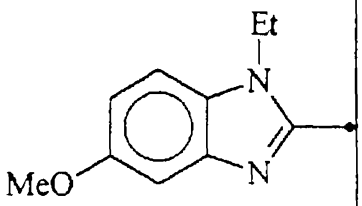
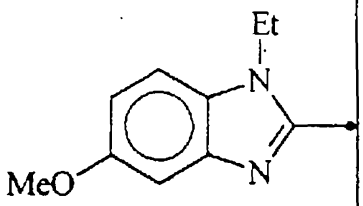
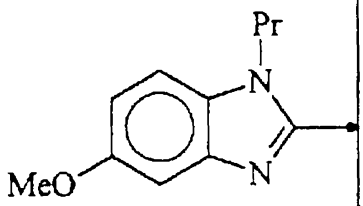
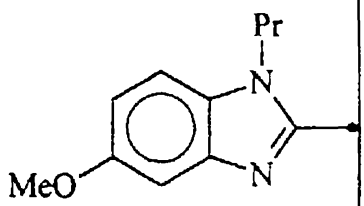
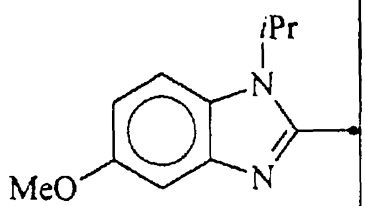
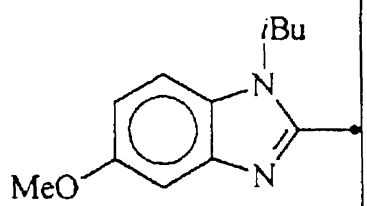
Compound No.	X	Y	m	R
2-151		S	1	H
2-152		S	2	H
2-153		O	1	Me
2-154		O	2	Me
2-155		O	1	F
2-156		O	1	Cl
2-157		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

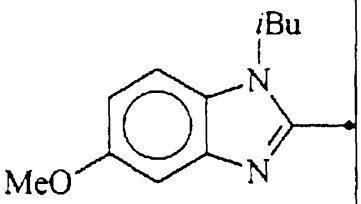
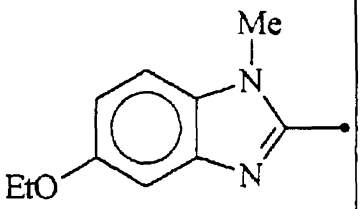
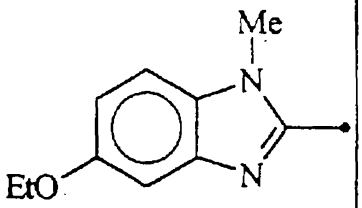
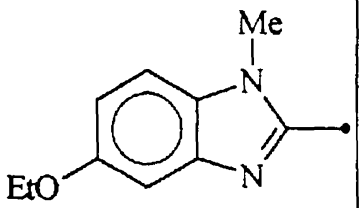
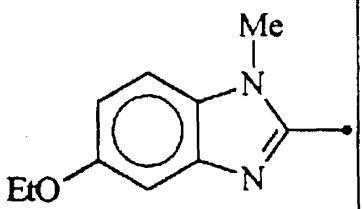
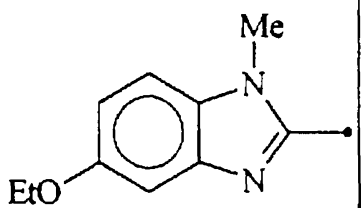
Compound No.	X	Y	m	R
2-158		O	2	H
2-159		O	1	MeO
2-160		S	1	H
2-161		O	1	H
2-162		S	1	H
2-163		O	1	H
2-164		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

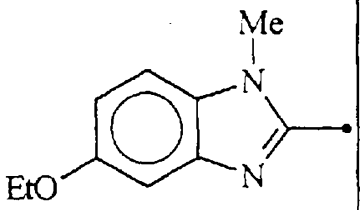
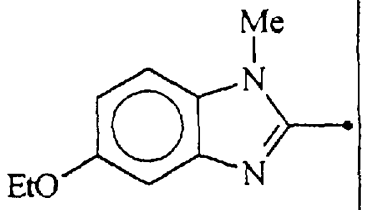
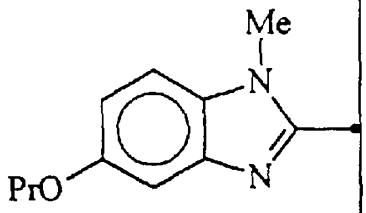
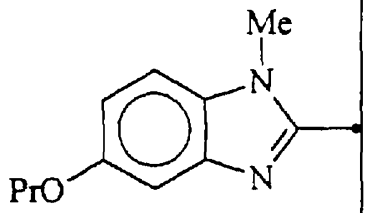
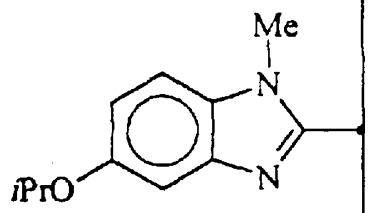
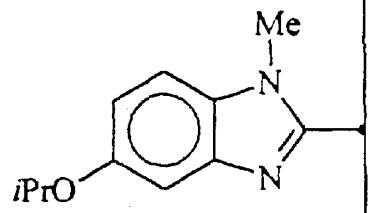
Compound No.	X	Y	m	R
2-165		S	1	H
2-166		O	1	H
2-167		O	1	MeO
2-168		O	1	Cl
2-169		O	2	H
2-170		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

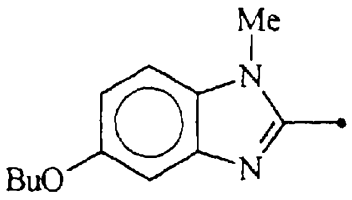
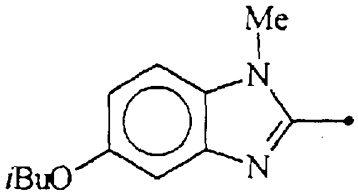
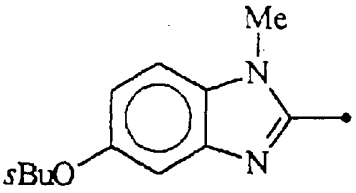
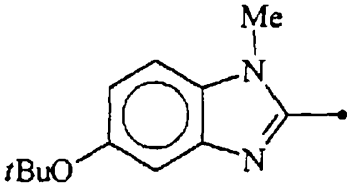
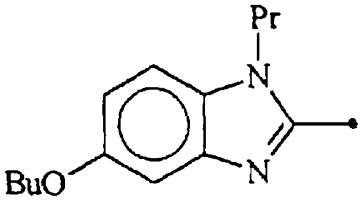
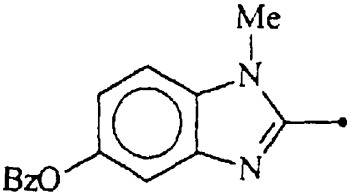
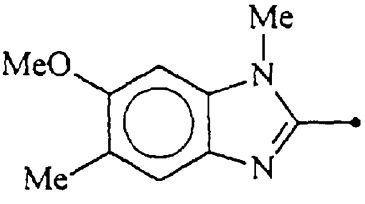
Compound No.	X	Y	m	R
2-171		S	1	H
2-172		S	4	Et
2-173		O	1	H
2-174		S	1	H
2-175		O	1	H
2-176		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

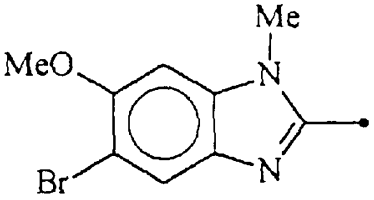
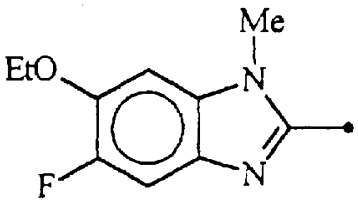
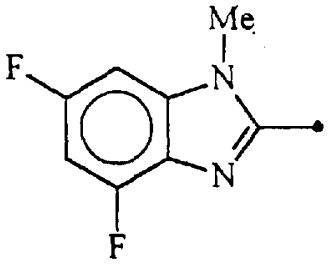
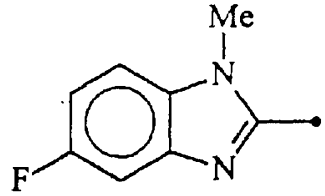
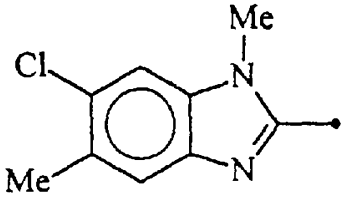
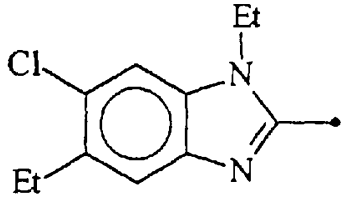
Compound No.	X	Y	m	R
2-177		O	1	H
2-178		O	1	H
2-179		O	1	H
2-180		O	1	H
2-181		O	1	H
2-182		O	1	H
2-183		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

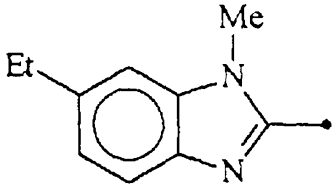
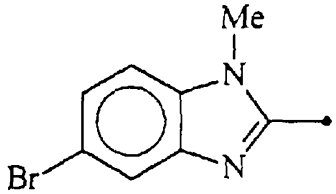
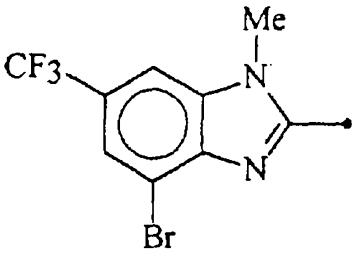
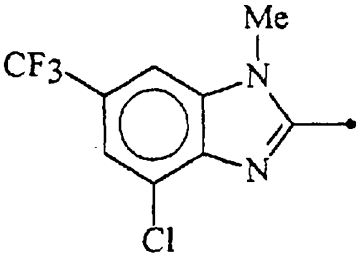
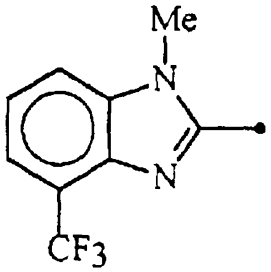
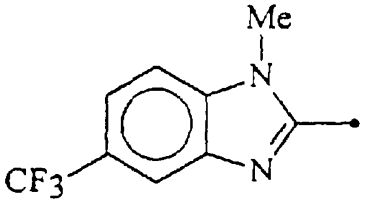
Compound No.	X	Y	m	R
2-184		O	1	H
2-185		O	1	H
2-186		O	1	H
2-187		O	1	H
2-188		O	1	H
2-189		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

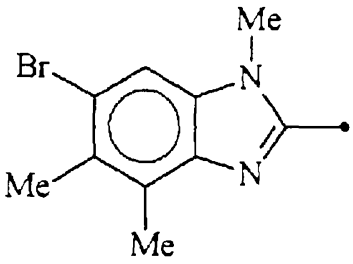
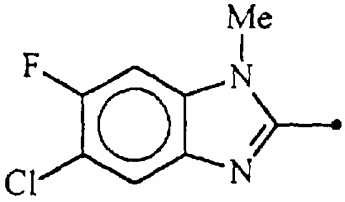
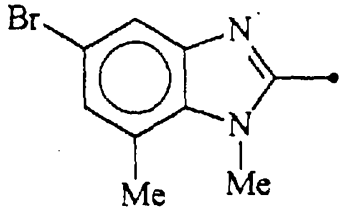
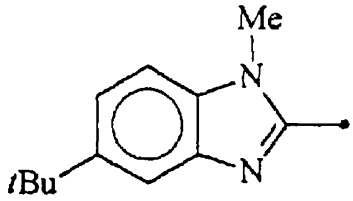
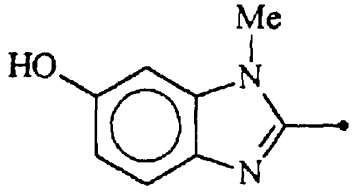
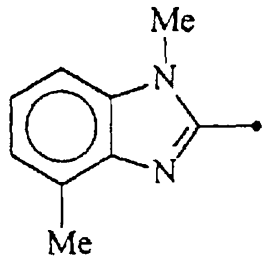
Compound No.	X	Y	m	R
2-190		O	1	H
2-191		O	1	H
2-192		O	1	H
2-193		O	1	H
2-194		O	1	H
2-195		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

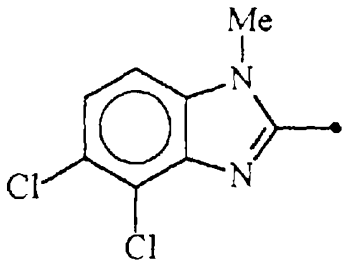
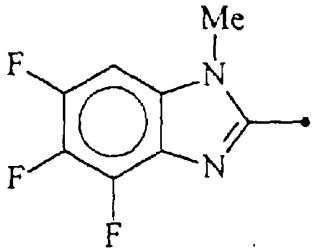
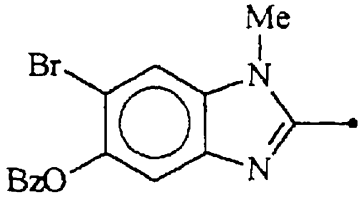
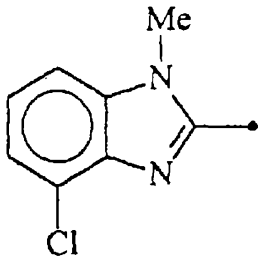
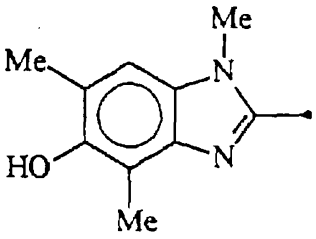
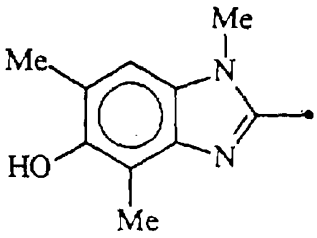
Compound No.	X	Y	m	R
2-196		O	1	H
2-197		O	1	H
2-198		O	2	H
2-199		O	1	H
2-200		O	1	H
2-201		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

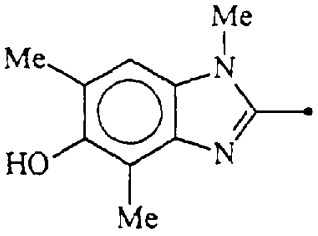
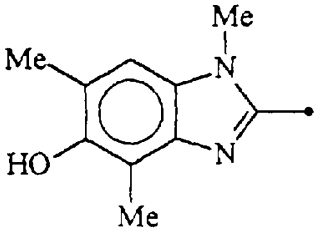
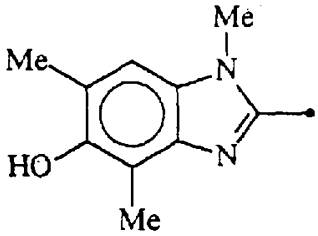
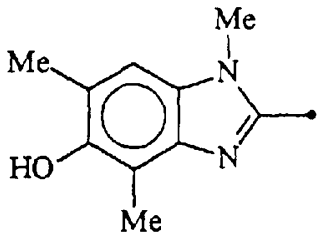
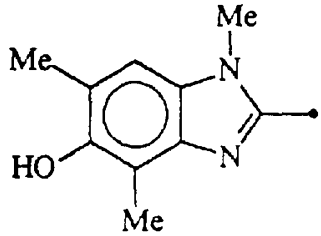
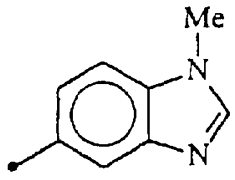
Compound No.	X	Y	m	R
2-202		O	1	H
2-203		O	1	H
2-204		O	1	H
2-205		O	1	H
2-206		O	1	H
2-207		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

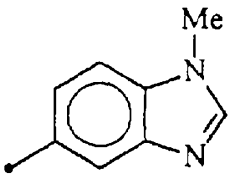
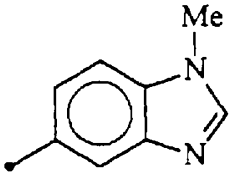
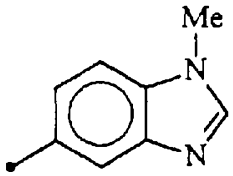
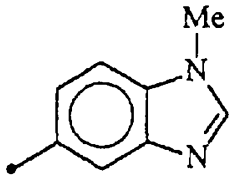
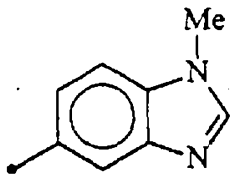
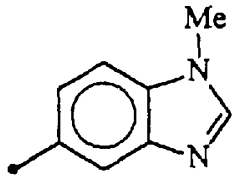
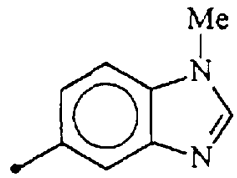
Compound No.	X	Y	m	R
2-208		O	3	H
2-209		S	1	H
2-210		O	1	Me
2-211		O	1	MeO
2-212		O	1	Cl
2-213		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

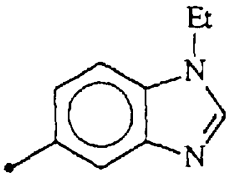
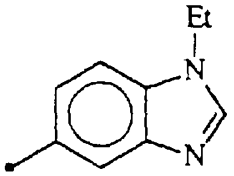
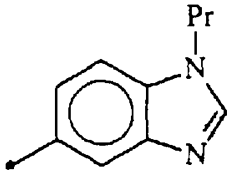
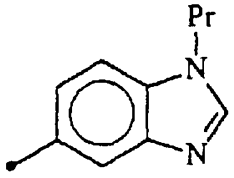
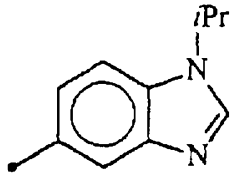
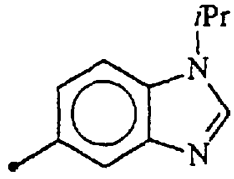
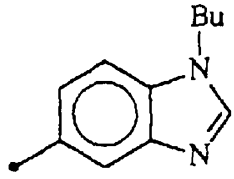
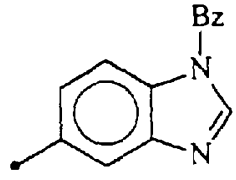
Compound No.	X	Y	m	R
2-214		O	2	H
2-215		O	3	H
2-216		O	4	H
2-217		O	5	H
2-218		O	1	MeO
2-219		O	1	Cl
2-220		S	1	H
2-221		S	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

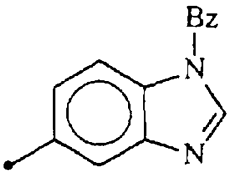
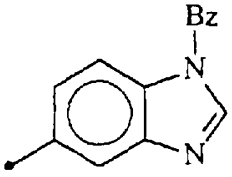
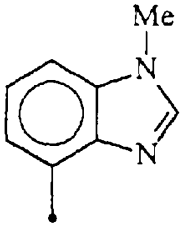
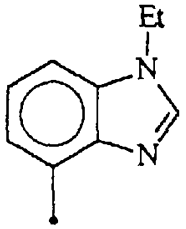
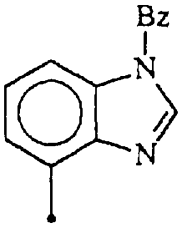
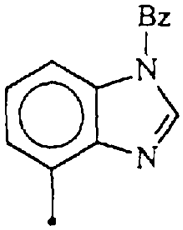
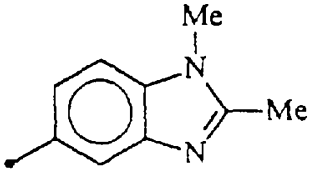
Compound No.	X	Y	m	R
2-222		O	1	H
2-223		S	1	H
2-224		O	1	H
2-225		O	1	Cl
2-226		O	1	H
2-227		S	1	H
2-228		O	1	H
2-229		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 2 (продолж.)

Table 2 (cont.)

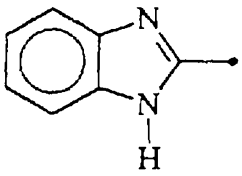
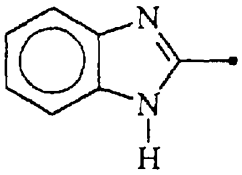
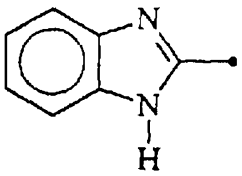
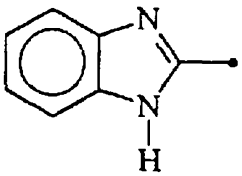
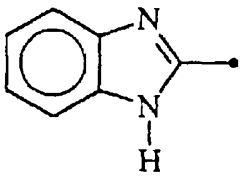
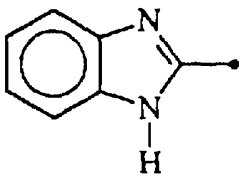
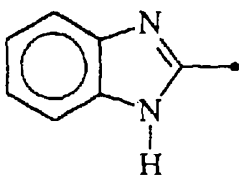
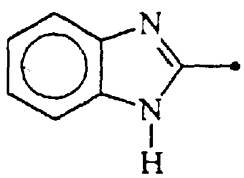
Compound No.	X	Y	m	R
2-230		O	3	H
2-231		S	1	H
2-232		O	1	H
2-233		O	1	H
2-234		O	1	H
2-235		S	1	H
2-236		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3

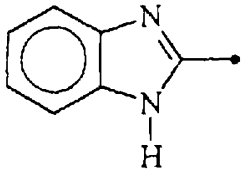
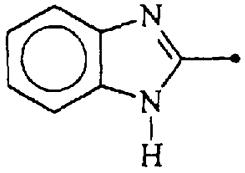
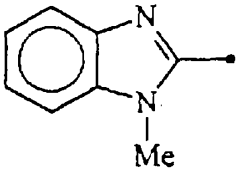
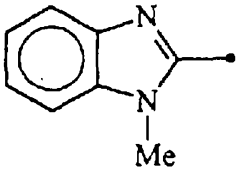
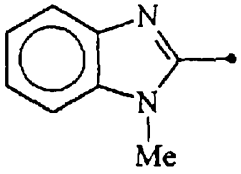
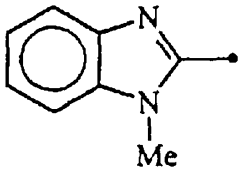
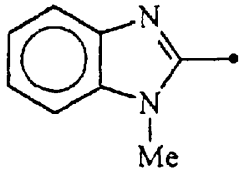
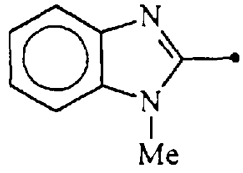
Compound No.	X	Y	m	R
3-1		0	1	H
3-2		0	2	H
3-3		0	3	H
3-4		0	4	H
3-5		0	5	MeO
3-6		S	1	H
3-7		O	1	MeO
3-8		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

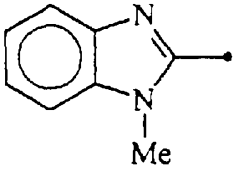
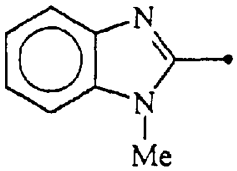
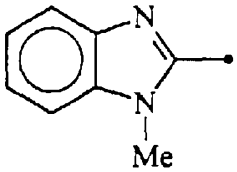
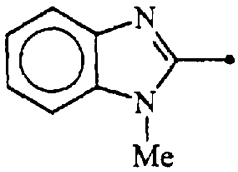
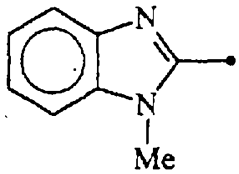
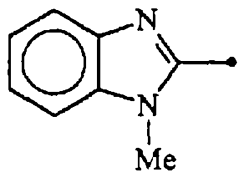
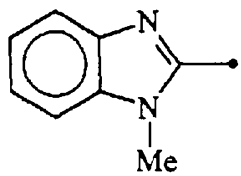
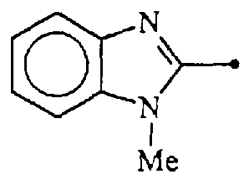
Compound No.	X	Y	m	R
3-9		O	1	Me
3-10		S	1	MeO
3-11		O	1	H
3-12		O	2	H
3-13		O	3	H
3-14		O	4	H
3-15		O	5	H
3-16		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

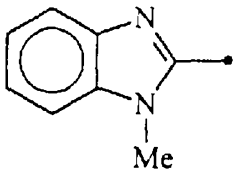
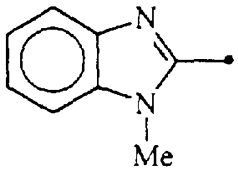
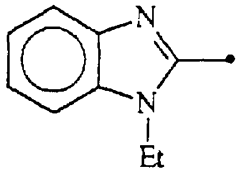
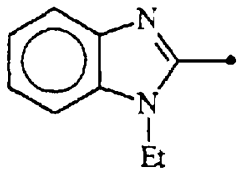
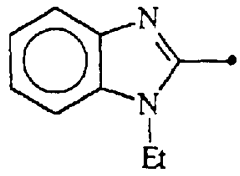
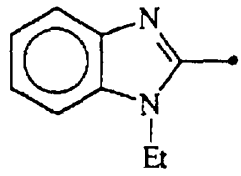
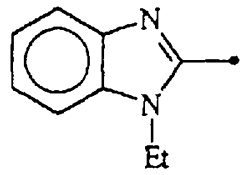
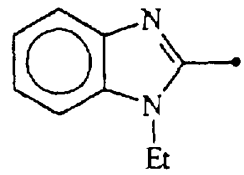
Compound No.	X	Y	m	R
3-17		S	2	H
3-18		O	1	MeO
3-19		O	1	EtO
3-20		O	1	Cl
3-21		O	1	F
3-22		O	1	Me
3-23		O	1	*i*Pr
3-24		O	2	Et

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

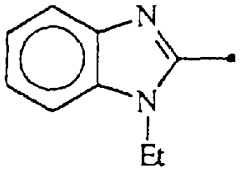
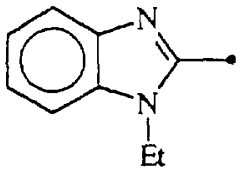
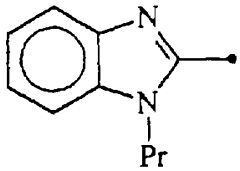
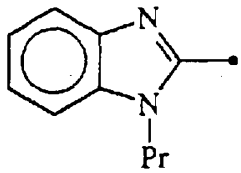
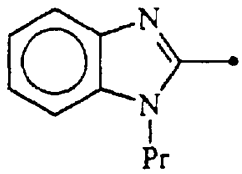
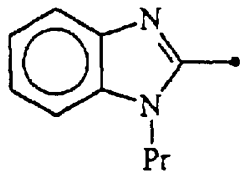
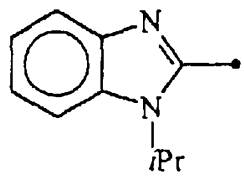
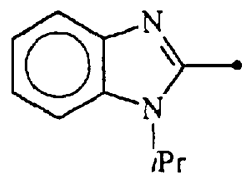
Compound No.	X	Y	m	R
3-25		S	1	Cl
3-26		S	1	Me
3-27		O	1	H
3-28		O	2	H
3-29		O	3	*t*Bu
3-30		O	1	Me
3-31		O	1	MeO
3-32		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

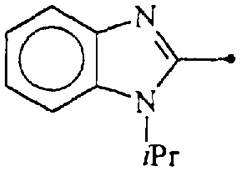
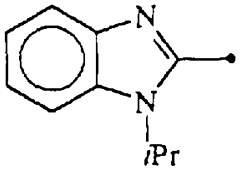
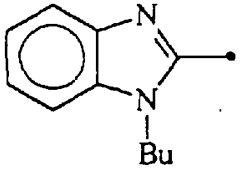
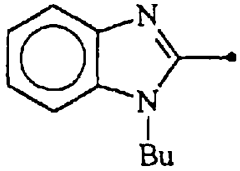
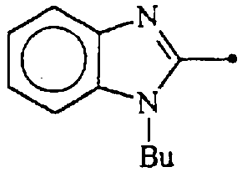
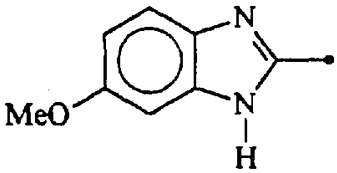
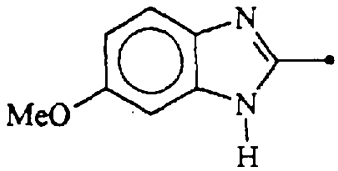
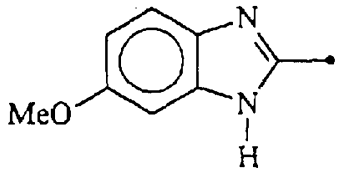
Compound No.	X	Y	m	R
3-33		S	1	PrO
3-34		S	1	Me
3-35		O	1	H
3-36		O	3	H
3-37		O	1	F
3-38		S	1	H
3-39		O	1	H
3-40		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

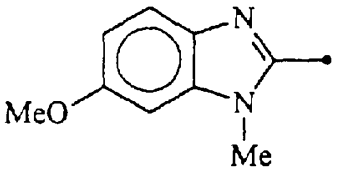
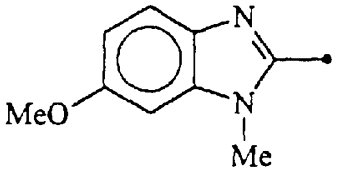
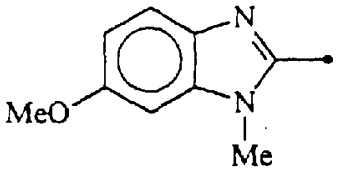
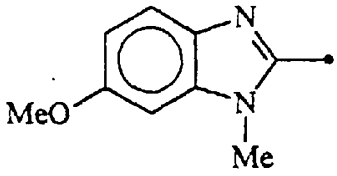
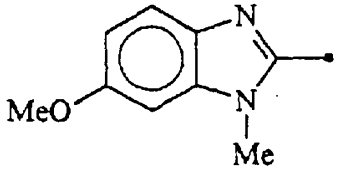
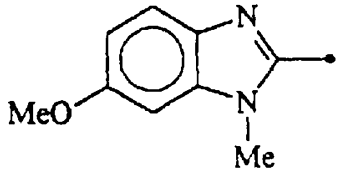
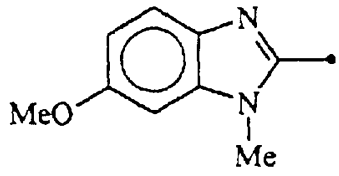
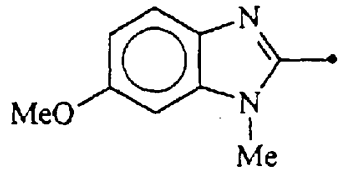
Compound No.	X	Y	m	R
3-41		S	1	H
3-42		S	5	Cl
3-43		O	1	H
3-44		O	4	H
3-45		S	1	H
3-46		O	1	H
3-47		O	3	H
3-48		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продол-.)

Table 3 (cont.)

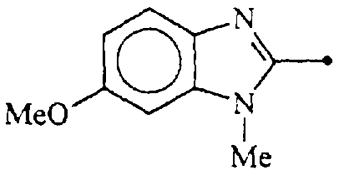
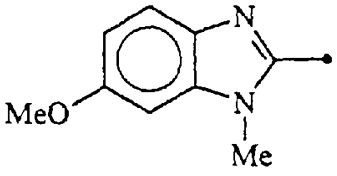
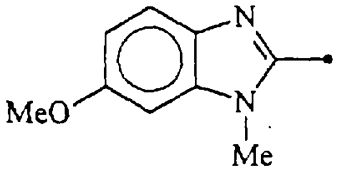
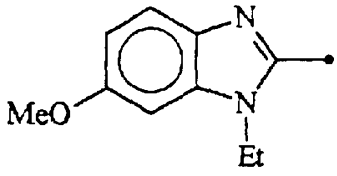
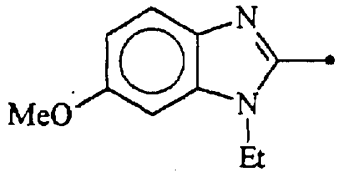
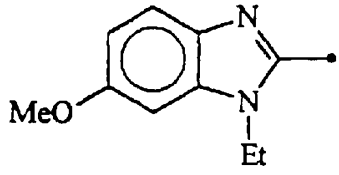
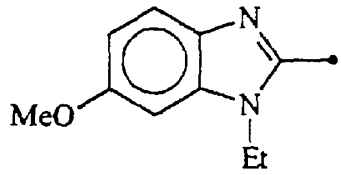
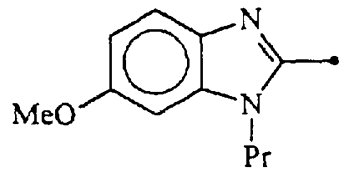
Compound No.	X	Y	m	R
3-49		O	1	H
3-50		O	2	H
3-51		O	3	H
3-52		O	4	H
3-53		O	5	H
3-54		S	1	H
3-55		S	2	H
3-56		O	1	Me

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

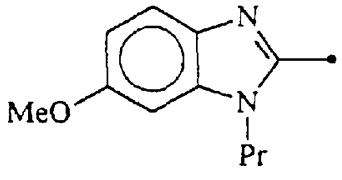
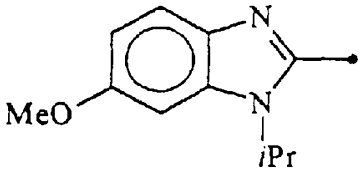
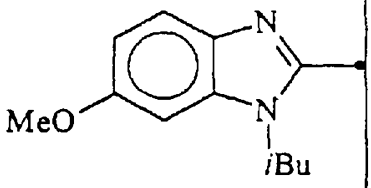
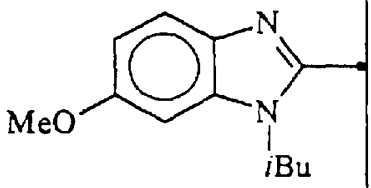
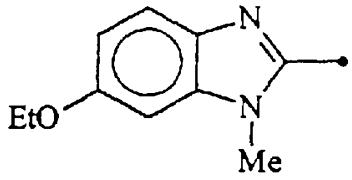
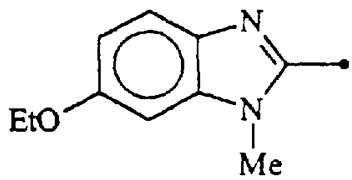
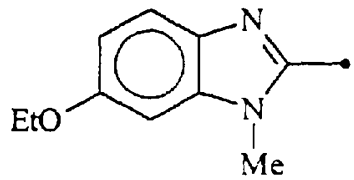
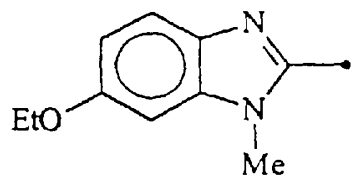
Compound No.	X	Y	m	R
3-57		O	1	MeO
3-58		O	1	F
3-59		O	1	Cl
3-60		O	1	H
3-61		O	2	H
3-62		O	1	MeO
3-63		S	1	H
3-64		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

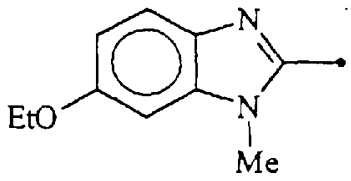
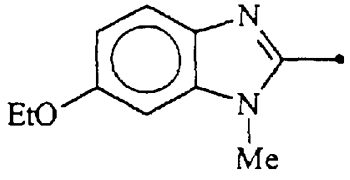
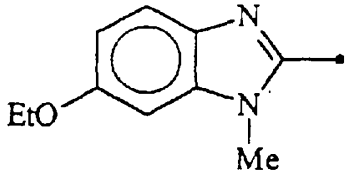
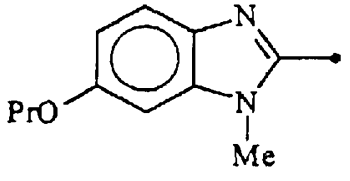
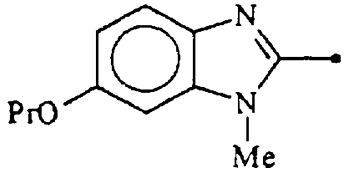
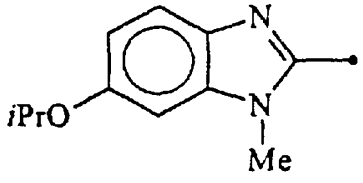
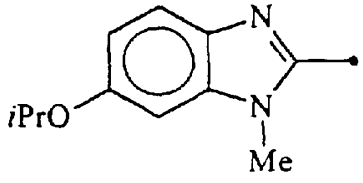
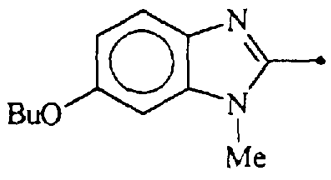
Compound No.	X	Y	m	R
3-65		S	1	H
3-66		O	1	H
3-67		O	1	H
3-68		S	1	H
3-69		O	1	H
3-70		O	1	MeO
3-71		O	1	Cl
3-72		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

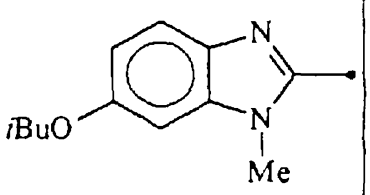
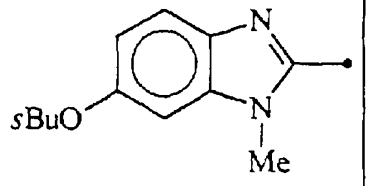
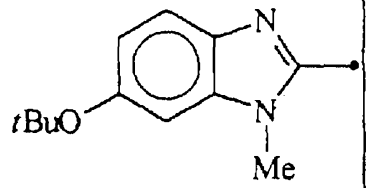
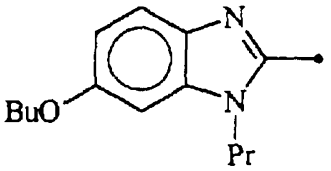
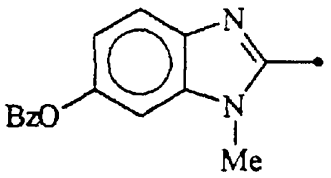
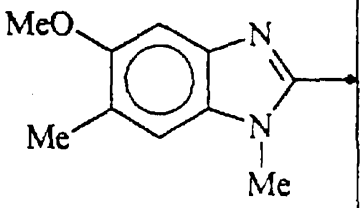
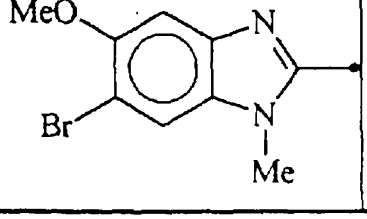
Compound No.	X	Y	m	R
3-73		O	3	H
3-74		S	1	H
3-75		S	4	Et
3-76		O	1	H
3-77		S	1	H
3-78		O	1	H
3-79		O	3	H
3-80		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

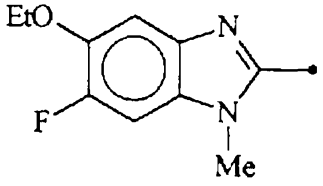
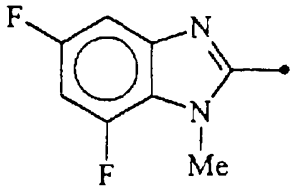
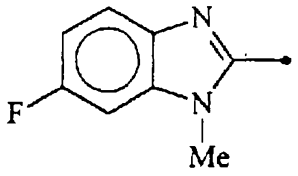
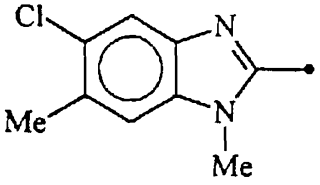
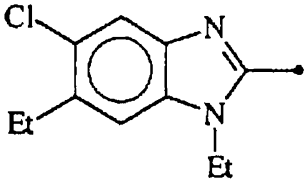
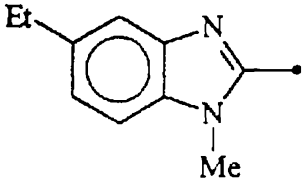
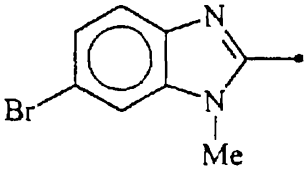
Compound No.	X	Y	m	R
3-81		O	1	H
3-82		O	1	H
3-83		O	1	H
3-84		O	1	H
3-85		O	1	H
3-86		O	1	H
3-87		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

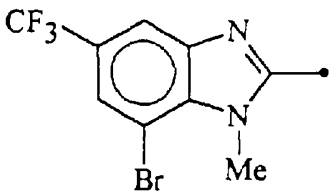
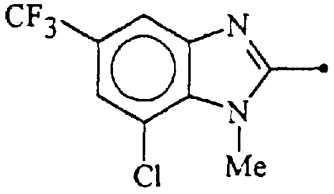
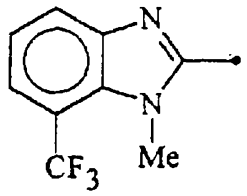
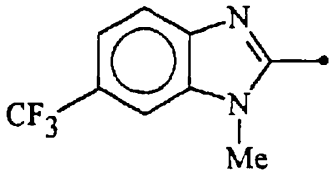
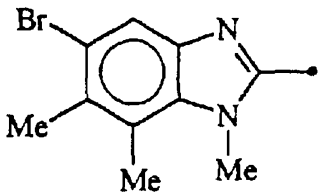
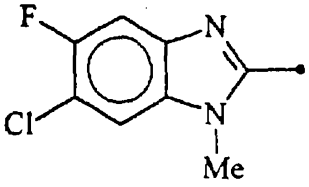
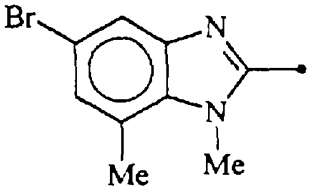
Compound No.	X	Y	m	R
3-88		O	1	H
3-89		O	1	H
3-90		O	1	H
3-91		O	1	H
3-92		O	1	H
3-93		O	1	H
3-94		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

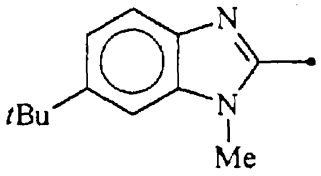
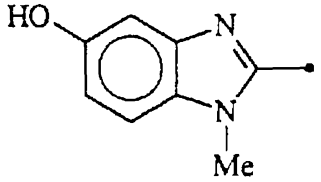
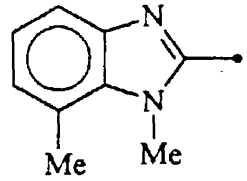
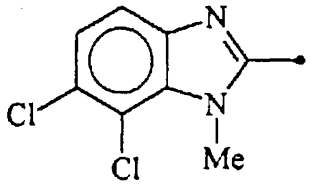
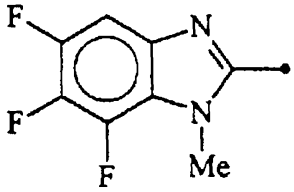
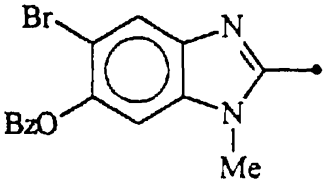
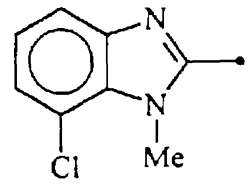
Compound No.	X	Y	m	R
3-95		O	1	H
3-96		O	1	H
3-97		O	1	H
3-98		O	1	H
3-99		O	1	H
3-100		O	1	H
3-101		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

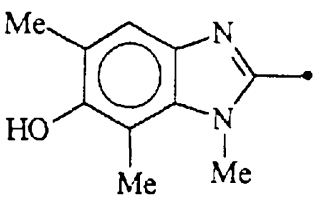
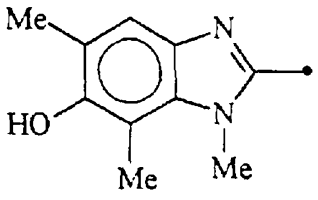
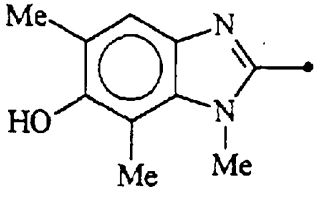
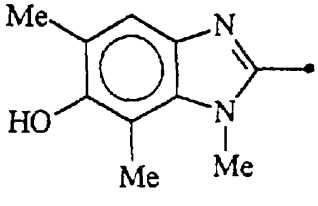
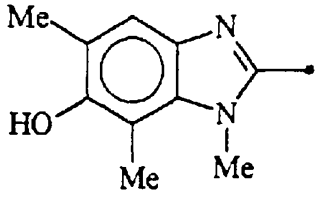
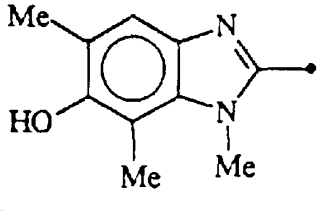
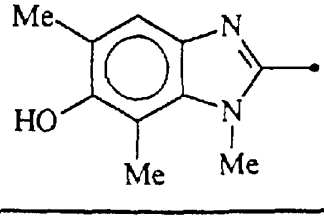
Compound No.	X	Y	m	R
3-102		O	1	H
3-103		O	1	H
3-104		O	1	H
3-105		O	1	H
3-106		O	1	H
3-107		O	1	H
3-108		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

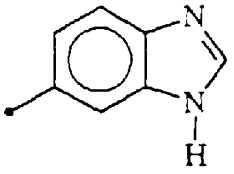
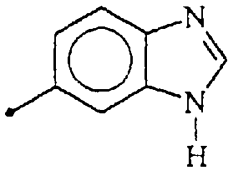
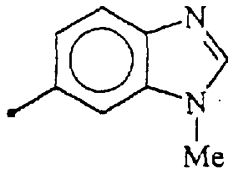
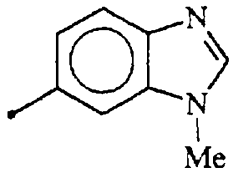
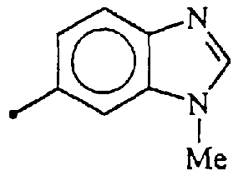
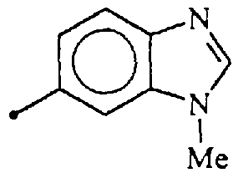
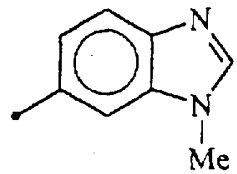
Compound No.	X	Y	m	R
3-109		O	1	H
3-110		O	2	H
3-111		O	3	H
3-112		S	1	H
3-113		O	1	Me
3-114		O	1	MeO
3-115		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

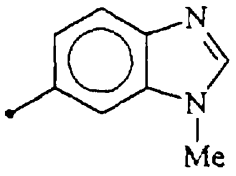
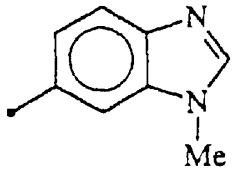
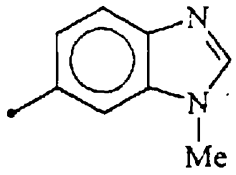
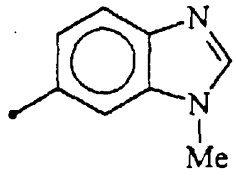
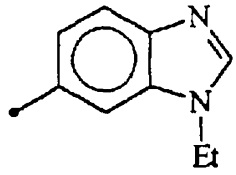
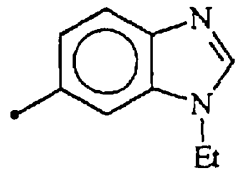
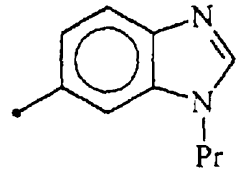
Compound No.	X	Y	m	R
3-116		O	1	H
3-117		S	1	H
3-118		O	1	H
3-119		O	2	H
3-120		O	3	H
3-121		O	4	H
3-122		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

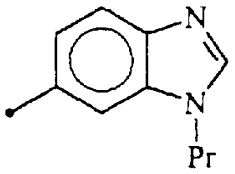
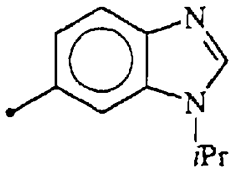
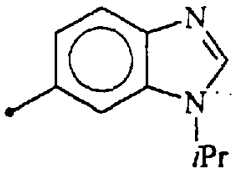
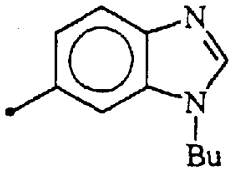
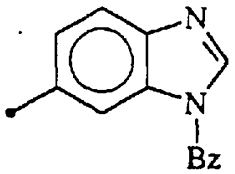
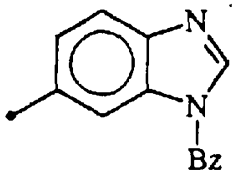
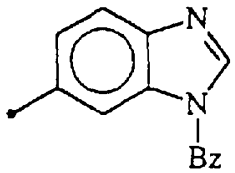
Compound No.	X	Y	m	R
3-123		O	1	MeO
3-124		O	1	Cl
3-125		S	1	H
3-126		S	3	H
3-127		O	1	H
3-128		S	1	H
3-129		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

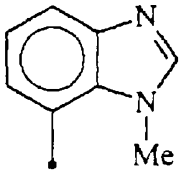
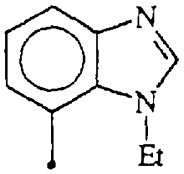
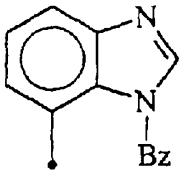
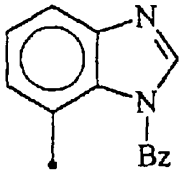
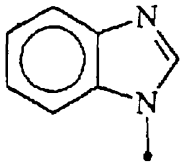
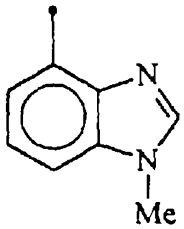
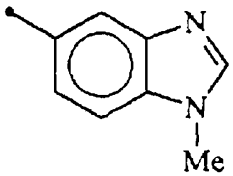
Compound No.	X	Y	m	R
3-130		O	1	Cl
3-131		O	1	H
3-132		S	1	H
3-133		O	1	H
3-134		O	1	H
3-135		O	3	H
3-136		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

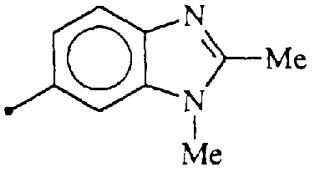
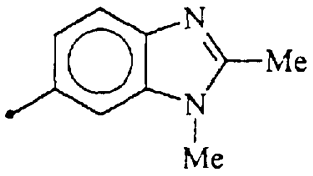
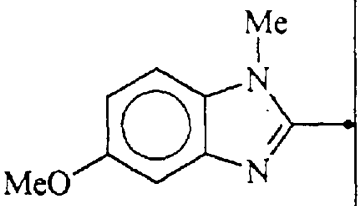
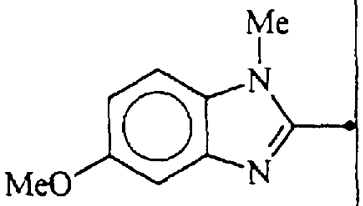
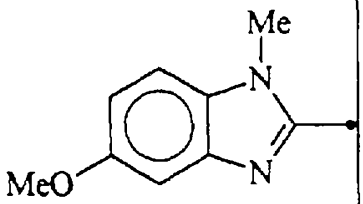
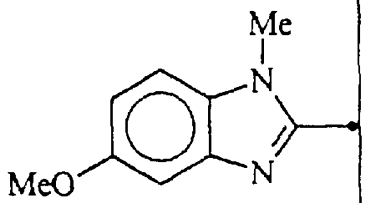
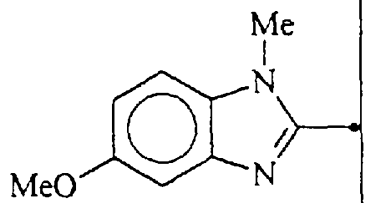
Compound No.	X	Y	m	R
3-137		O	1	H
3-138		O	1	H
3-139		O	1	H
3-140		S	1	H
3-141		O	1	H
3-142		O	1	H
3-143		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

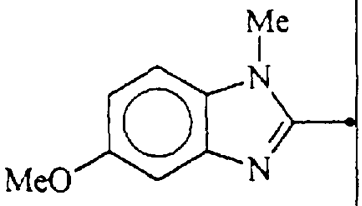
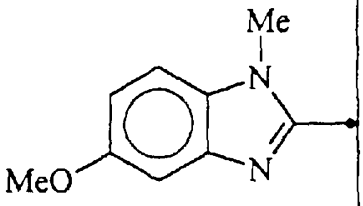
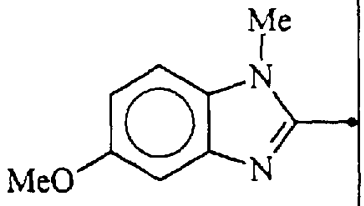
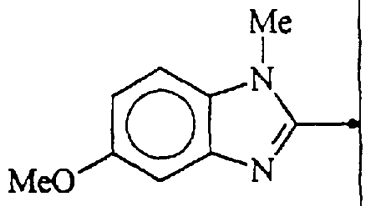
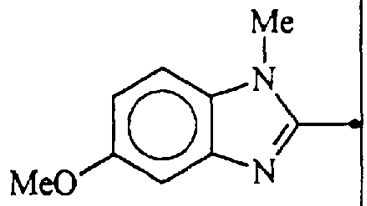
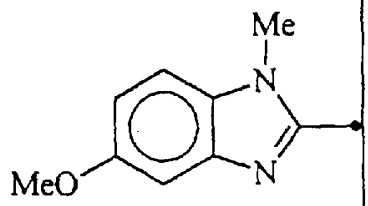
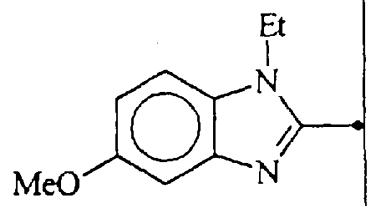
Compound No.	X	Y	m	R
3-144		O	1	H
3-145		S	1	H
3-146		O	1	H
3-147		O	2	H
3-148		O	3	H
3-149		O	4	H
3-150		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

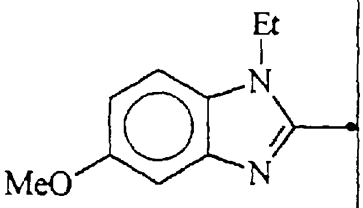
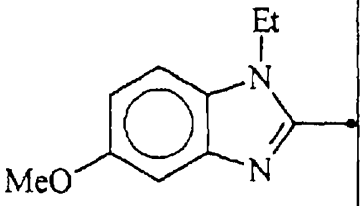
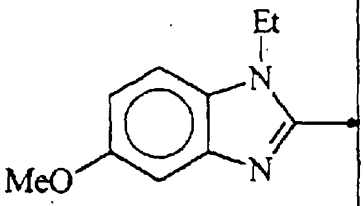
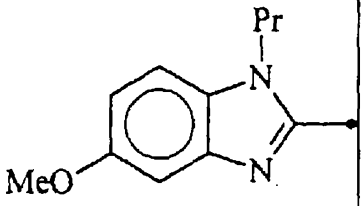
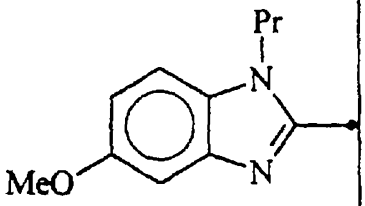
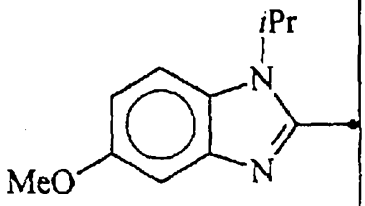
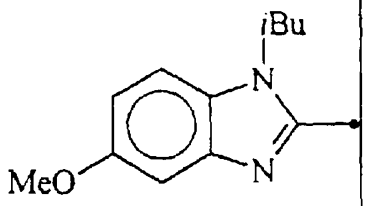
Compound No.	X	Y	m	R
3-151		S	1	H
3-152		S	2	H
3-153		O	1	Me
3-154		O	2	Me
3-155		O	1	F
3-156		O	1	Cl
3-157		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

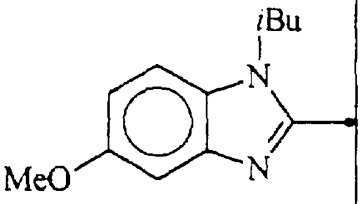
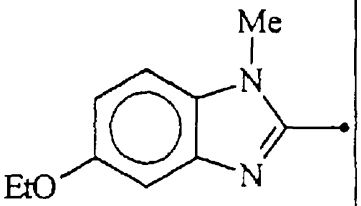
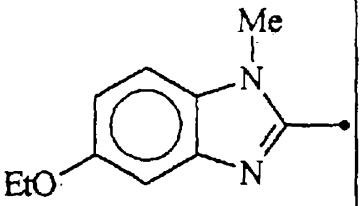
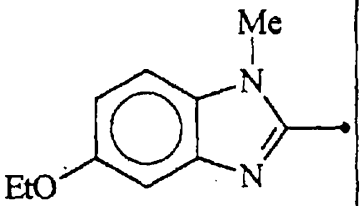
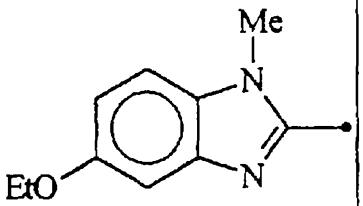
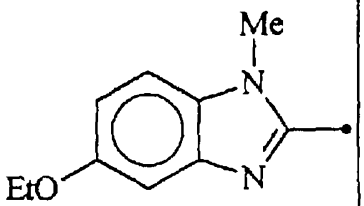
Compound No.	X	Y	m	R
3-158		O	2	H
3-159		O	1	MeO
3-160		S	1	H
3-161		O	1	H
3-162		S	1	H
3-163		O	1	H
3-164		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

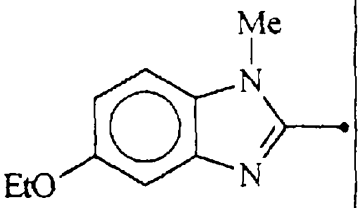
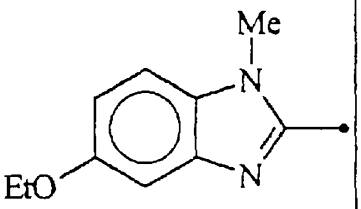
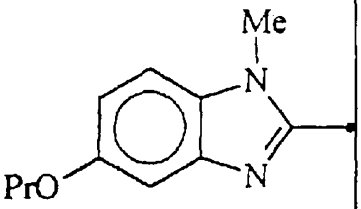
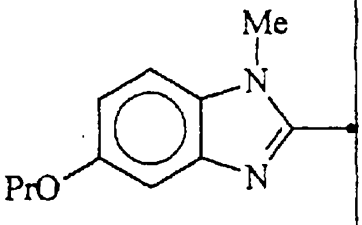
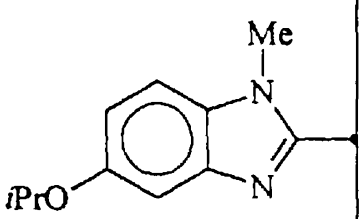
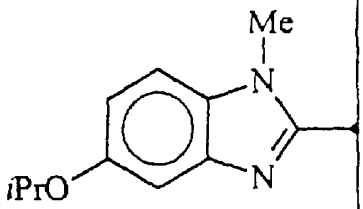
Compound No.	X	Y	m	R
3-165		S	1	H
3-166		O	1	H
3-167		O	1	MeO
3-168		O	1	Cl
3-169		O	2	H
3-170		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

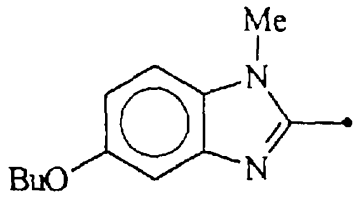
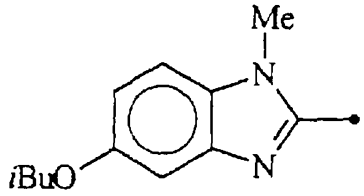
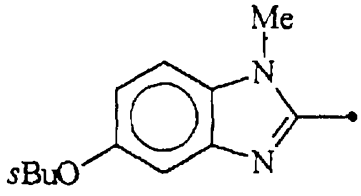
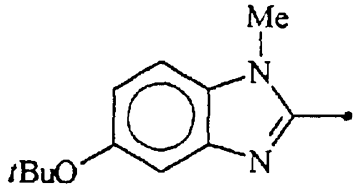
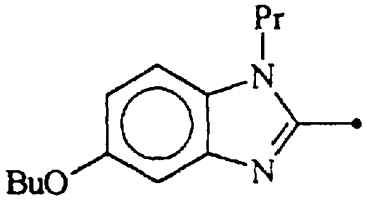
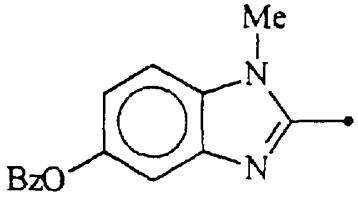
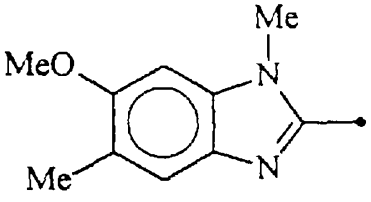
Compound No.	X	Y	m	R
3-171		S	1	H
3-172		S	4	Et
3-173		O	1	H
3-174		S	1	H
3-175		O	1	H
3-176		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

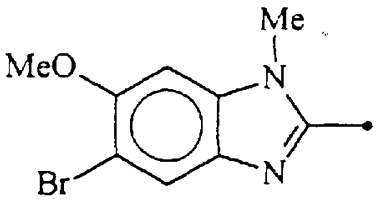
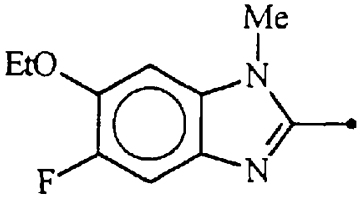
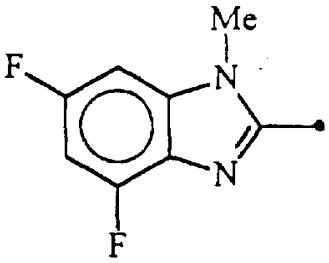
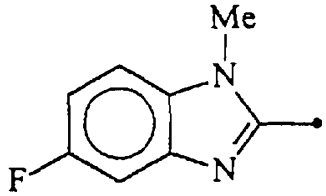
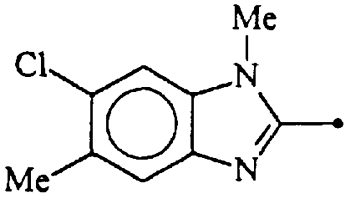
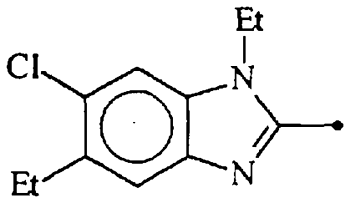
Table 3 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
3-177		O	1	H
3-178		O	1	H
3-179		O	1	H
3-180		O	1	H
3-181		O	1	H
3-182		O	1	H
3-183		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)
Table 3 (cont.)

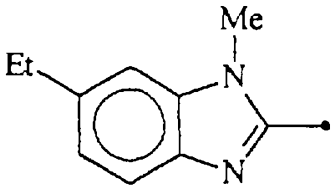
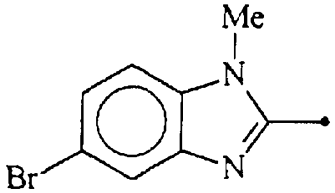
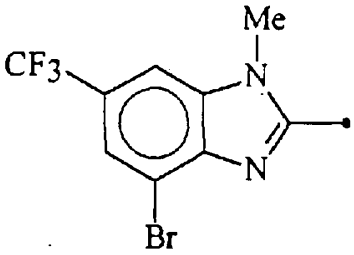
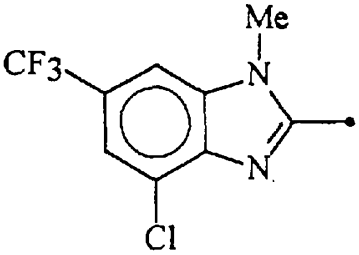
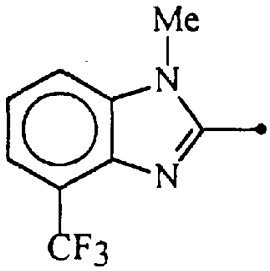
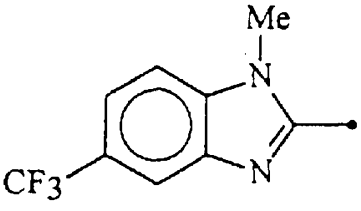
Compound No.	X	Y	m	R
3-184		O	1	H
3-185		O	1	H
3-186		O	1	H
3-187		O	1	H
3-188		O	1	H
3-189		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

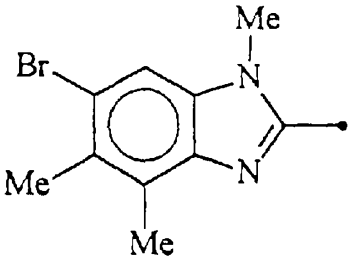
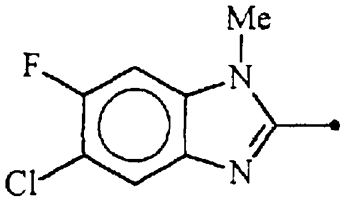
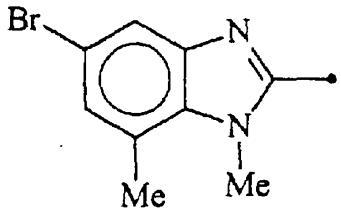
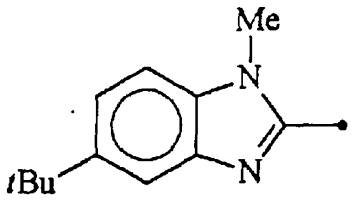
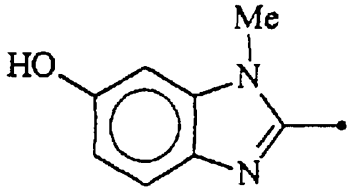
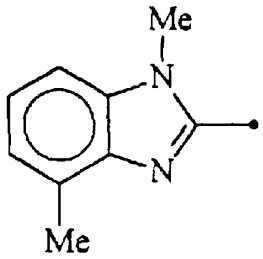
Compound No.	X	Y	m	R
3-190		O	1	H
3-191		O	1	H
3-192		O	1	H
3-193		O	1	H
3-194		O	1	H
3-195		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

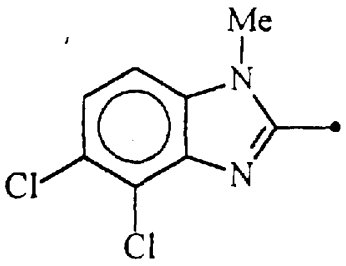
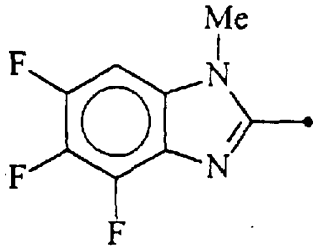
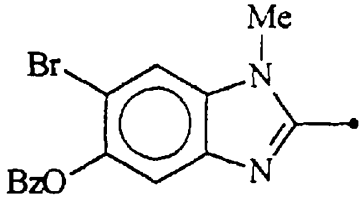
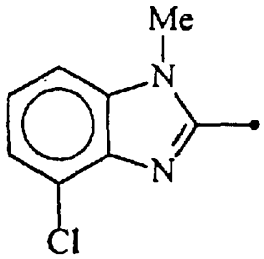
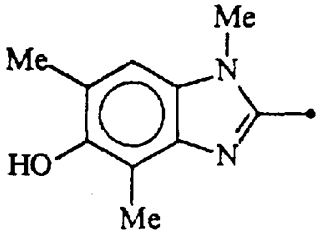
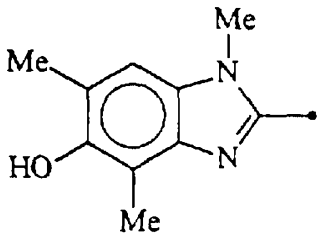
Table 3 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
3-196		O	1	H
3-197		O	1	H
3-198		O	2	H
3-199		O	1	H
3-200		O	1	H
3-201		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)
Table 3 (cont.)

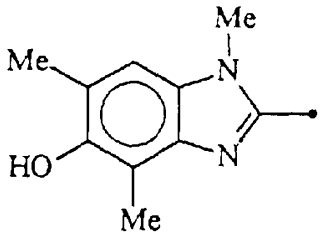
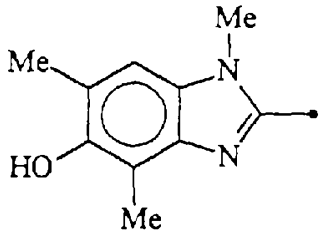
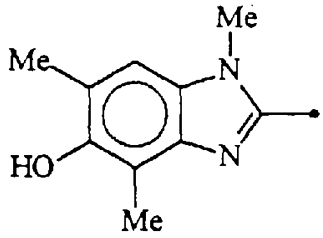
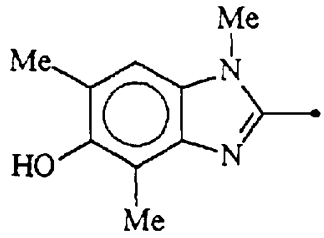
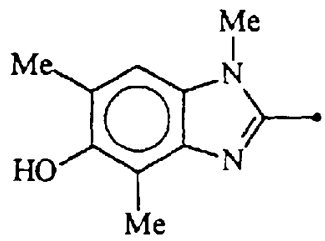
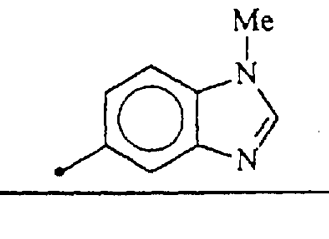
Compound No.	X	Y	m	R
3-202		O	1	H
3-203		O	1	H
3-204		O	1	H
3-205		O	1	H
3-206		O	1	H
3-207		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

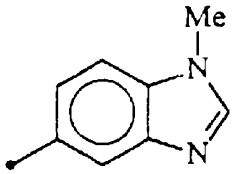
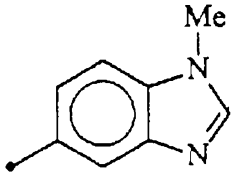
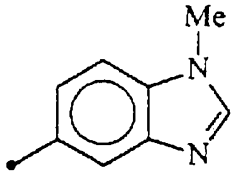
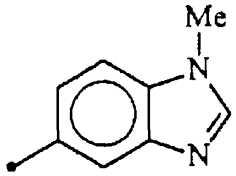
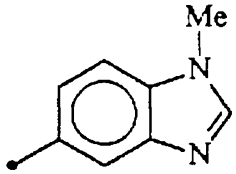
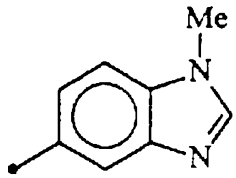
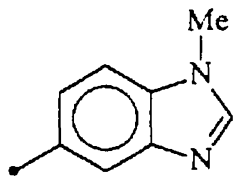
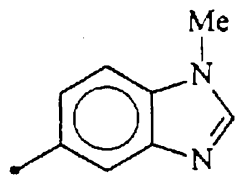
Compound No.	X	Y	m	R
3-208		O	3	H
3-209		S	1	H
3-210		O	1	Me
3-211		O	1	MeO
3-212		O	1	Cl
3-213		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

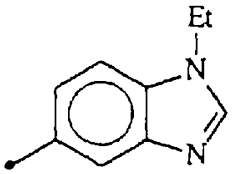
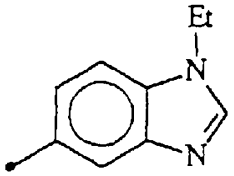
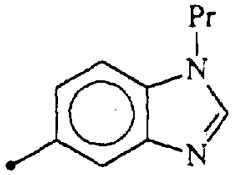
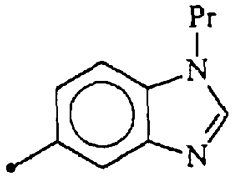
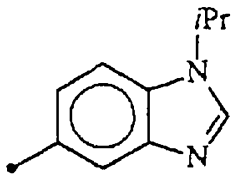
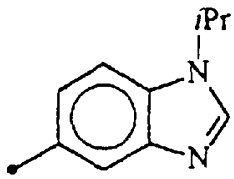
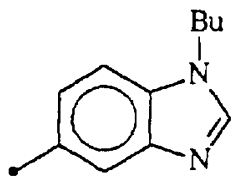
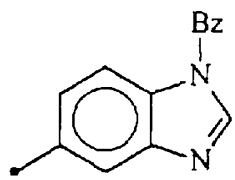
Compound No.	X	Y	m	R
3-214		O	2	H
3-215		O	3	H
3-216		O	4	H
3-217		O	5	H
3-218		O	1	MeO
3-219		O	1	Cl
3-220		S	1	H
3-221		S	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

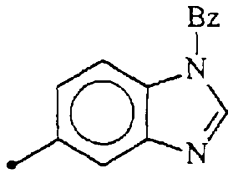
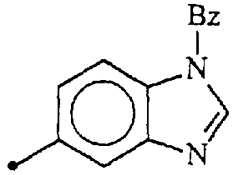
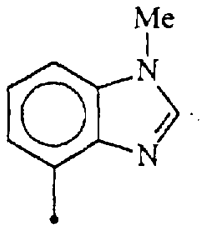
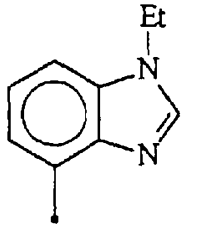
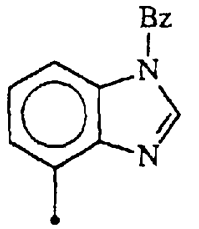
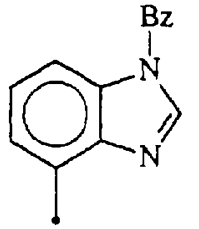
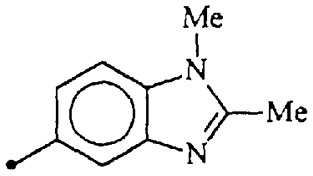
Compound No.	X	Y	m	R
3-222		O	1	H
3-223		S	1	H
3-224		O	1	H
3-225		O	1	Cl
3-226		O	1	H
3-227		S	1	H
3-228		O	1	H
3-229		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 3 (продолж.)

Table 3 (cont.)

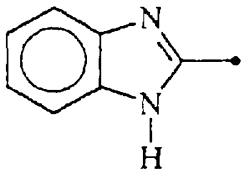
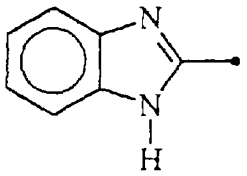
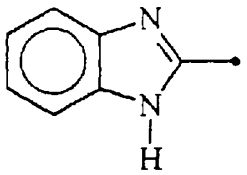
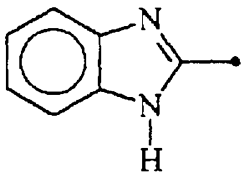
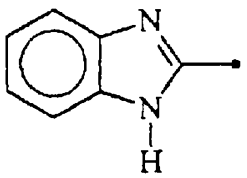
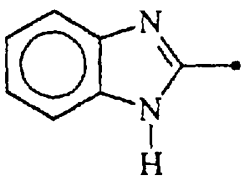
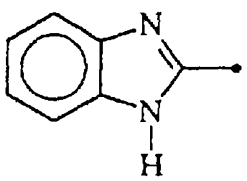
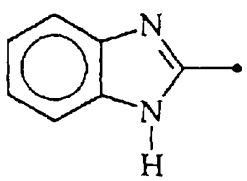
Compound No.	X	Y	m	R
3-230		O	3	H
3-231		S	1	H
3-232		O	1	H
3-233		O	1	H
3-234		O	1	H
3-235		S	1	H
3-236		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4

Table 4

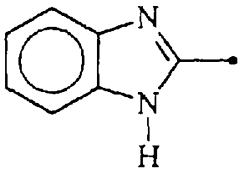
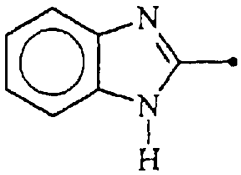
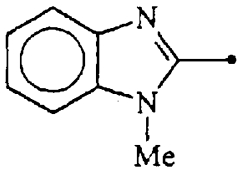
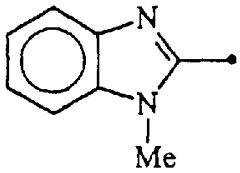
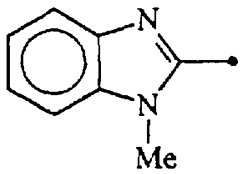
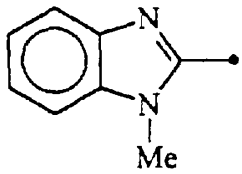
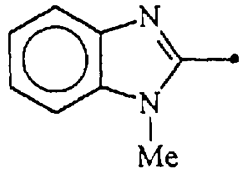
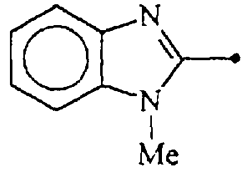
Compound No.	X	Y	m	R
4-1		0	1	H
4-2		0	2	H
4-3		0	3	H
4-4		0	4	H
4-5		0	5	MeO
4-6		S	1	H
4-7		O	1	MeO
4-8		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

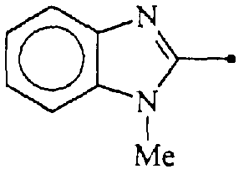
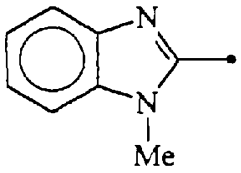
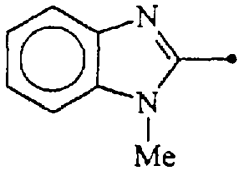
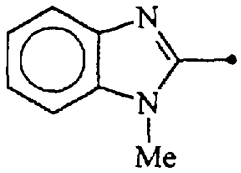
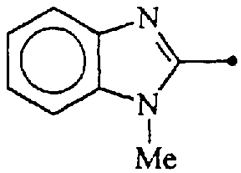
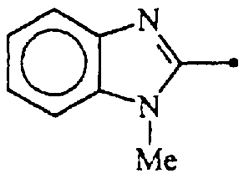
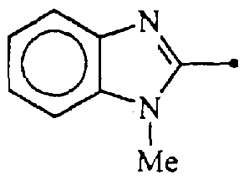
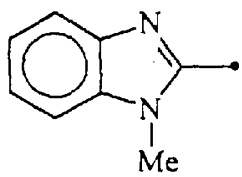
Compound No.	X	Y	m	R
4-9		O	1	Me
4-10		S	1	MeO
4-11		O	1	H
4-12		O	2	H
4-13		O	3	H
4-14		O	- 4	H
4-15		O	5	H
4-16		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

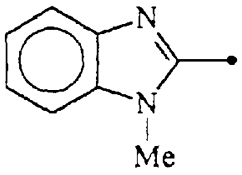
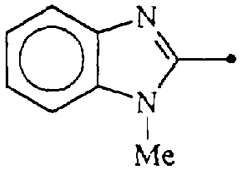
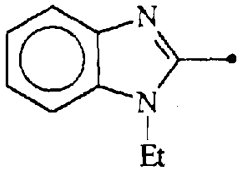
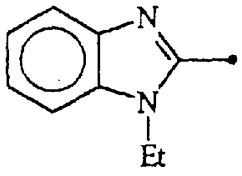
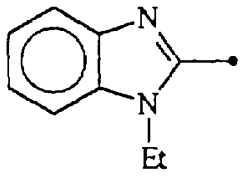
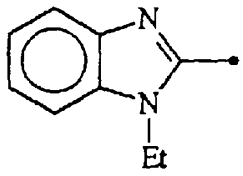
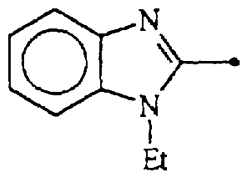
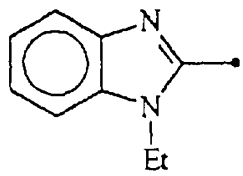
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-17		S	2	H
4-18		O	1	MeO
4-19		O	1	EtO
4-20		O	1	Cl
4-21		O	1	F
4-22		O	1	Me
4-23		O	1	*i*Pr
4-24		O	2	Et

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

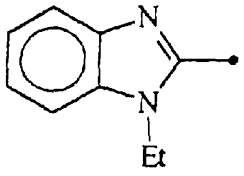
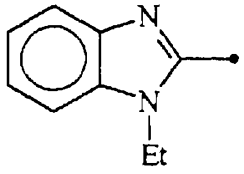
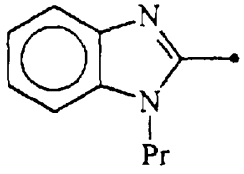
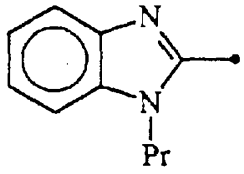
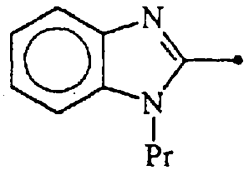
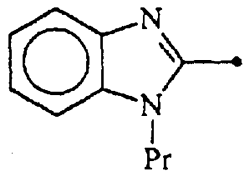
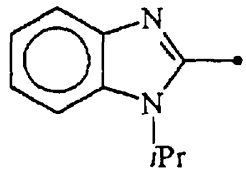
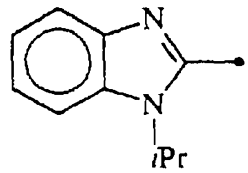
Compound No.	X	Y	m	R
4-25		S	1	Cl
4-26		S	1	Me
4-27		O	1	H
4-28		O	2	H
4-29		O	3	*t*Bu
4-30		O	1	Me
4-31		O	1	MeO
4-32		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

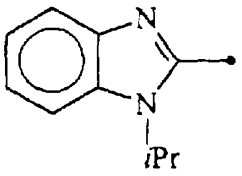
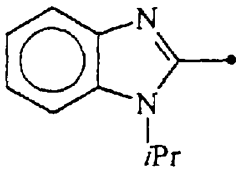
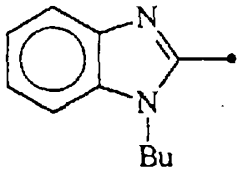
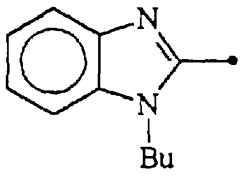
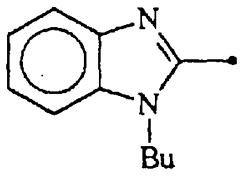
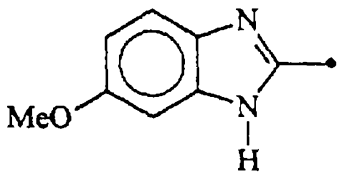
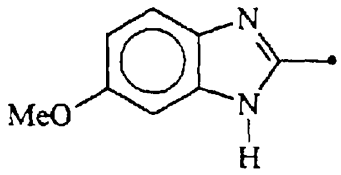
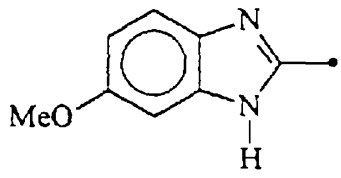
Compound No.	X	Y	m	R
4-33		S	1	PrO
4-34		S	1	Me
4-35		O	1	H
4-36		O	3	H
4-37		O	1	F
4-38		S	1	H
4-39		O	1	H
4-40		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

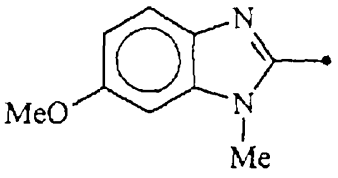
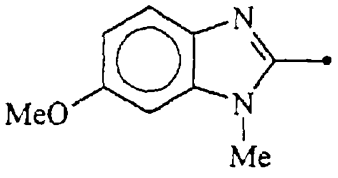
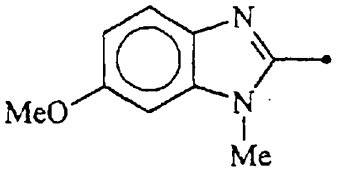
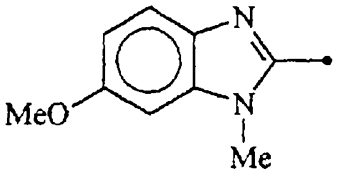
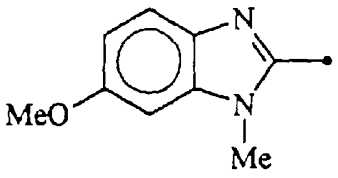
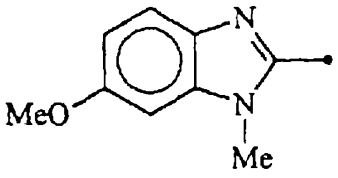
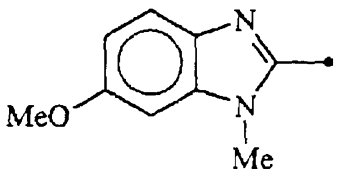
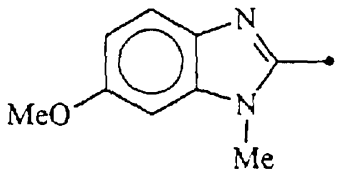
Compound No.	X	Y	m	R
4-41		S	1	H
4-42		S	5	Cl
4-43		O	1	H
4-44		O	4	H
4-45		S	1	H
4-46		O	1	H
4-47		O	3	H
4-48		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

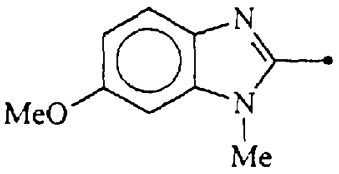
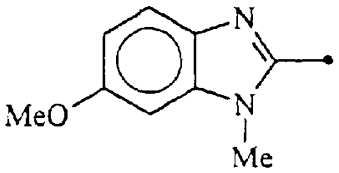
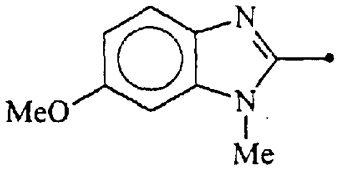
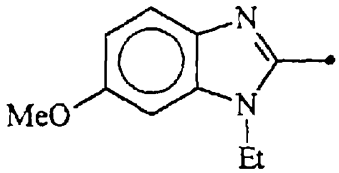
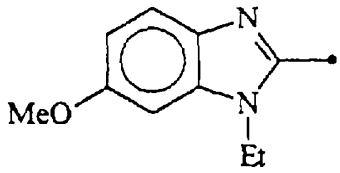
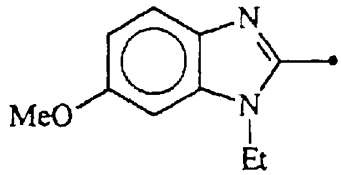
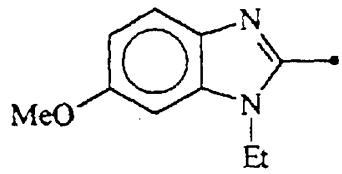
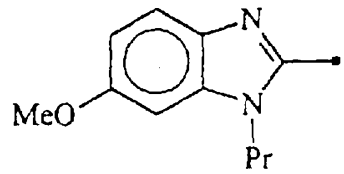
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-49		O	1	H
4-50		O	2	H
4-51		O	3	H
4-52		O	4	H
4-53		O	5	H
4-54		S	1	H
4-55		S	2	H
4-56		O	1	Me

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

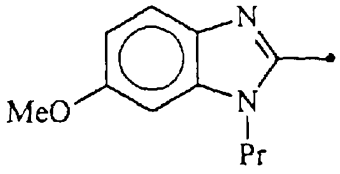
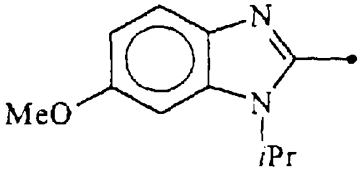
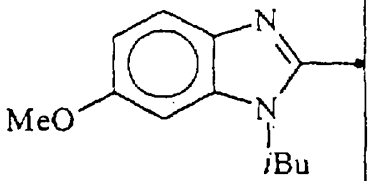
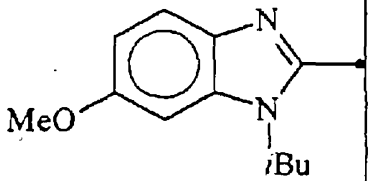
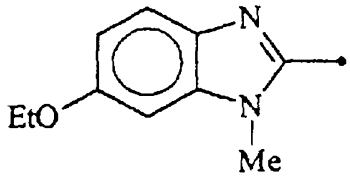
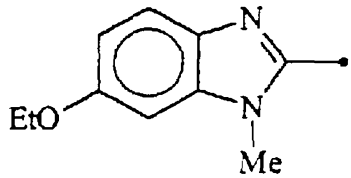
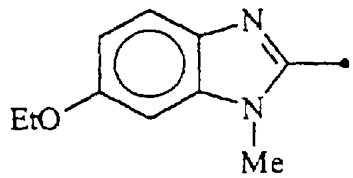
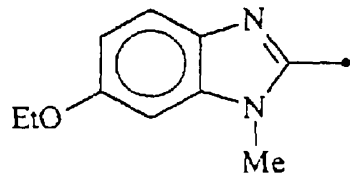
Compound No.	X	Y	m	R
4-57		O	1	MeO
4-58		O	1	F
4-59		O	1	Cl
4-60		O	1	H
4-61		O	2	H
4-62		O	1	MeO
4-63		S	1	H
4-64		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

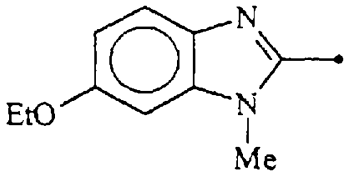
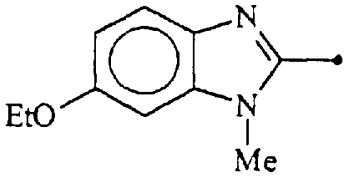
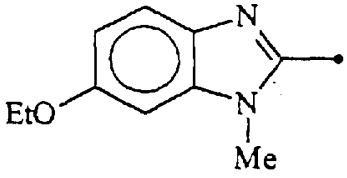
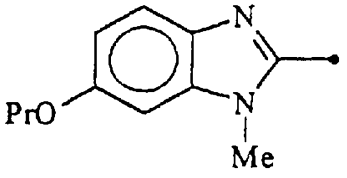
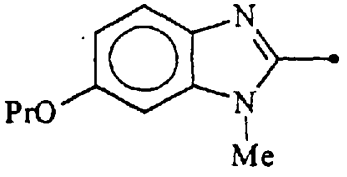
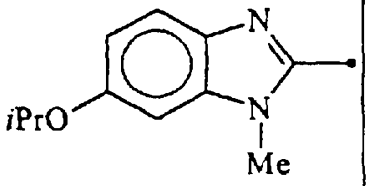
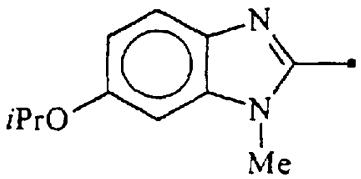
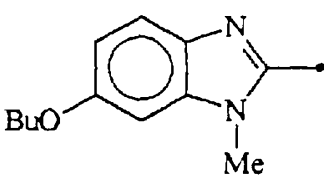
Compound No.	X	Y	m	R
4-65		S	1	H
4-66		O	1	H
4-67		O	1	H
4-68		S	1	H
4-69		O	1	H
4-70		O	1	MeO
4-71		O	1	Cl
4-72		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

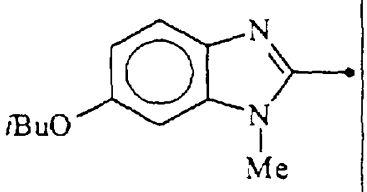
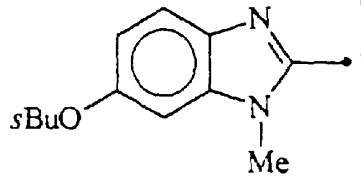
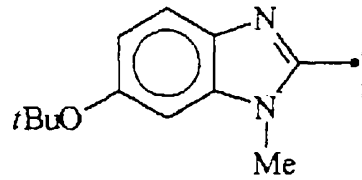
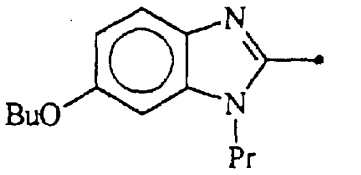
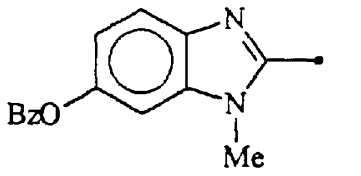
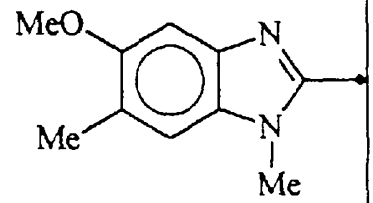
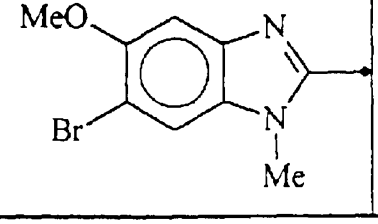
Compound No.	X	Y	m	R
4-73		O	3	H
4-74		S	1	H
4-75		S	4	Et
4-76		O	1	H
4-77		S	1	H
4-78		O	1	H
4-79		O	3	H
4-80		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

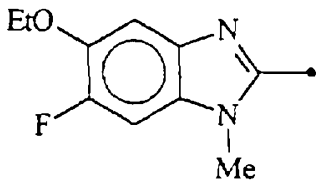
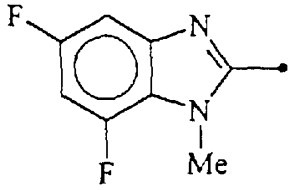
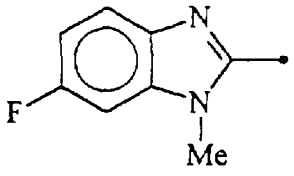
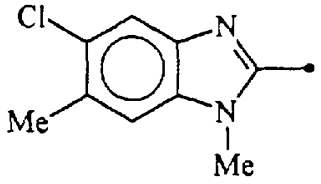
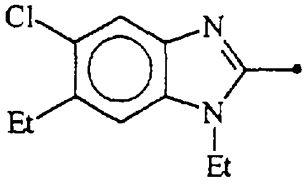
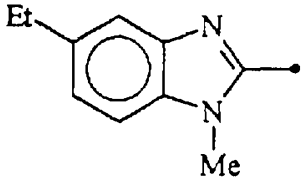
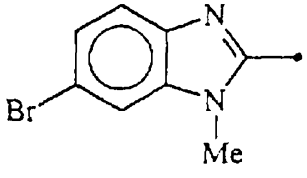
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-81		O	1	H
4-82		O	1	H
4-83		O	1	H
4-84		O	1	H
4-85		O	1	H
4-86		O	1	H
4-87		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

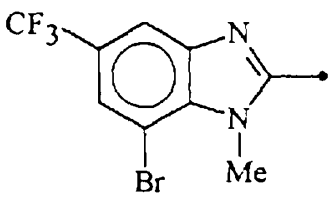
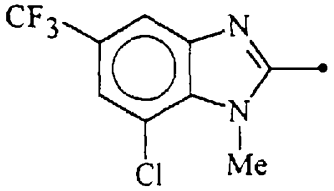
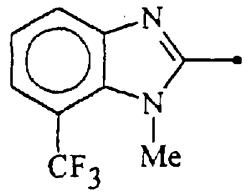
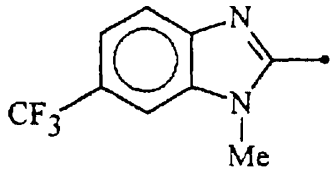
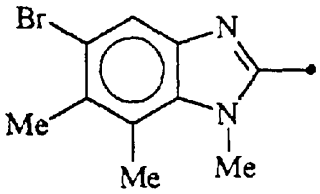
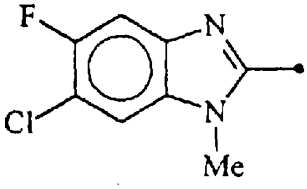
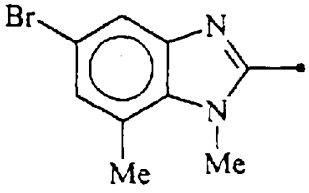
Compound No.	X	Y	m	R
4-88		O	1	H
4-89		O	1	H
4-90		O	1	H
4-91		O	1	H
4-92		O	1	H
4-93		O	1	H
4-94		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

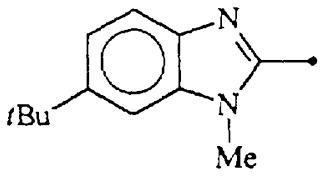
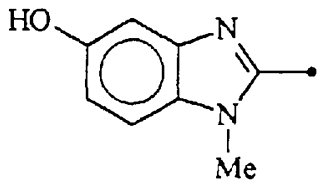
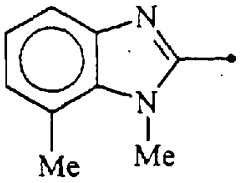
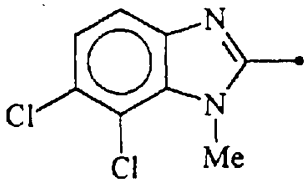
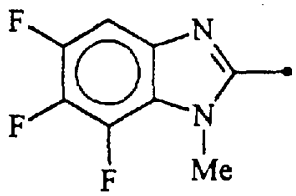
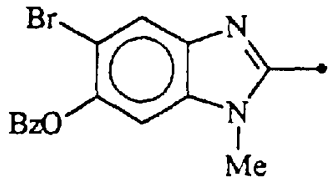
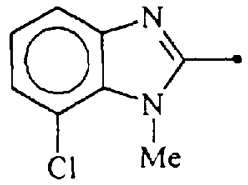
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-95		O	1	H
4-96		O	1	H
4-97		O	1	H
4-98		O	1	H
4-99		O	1	H
4-100		O	1	H
4-101		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

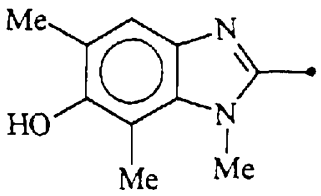
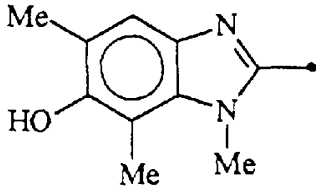
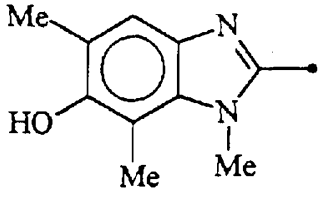
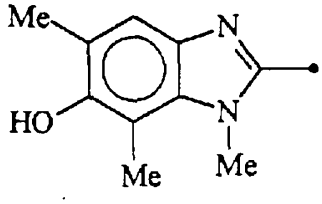
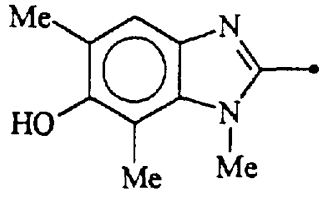
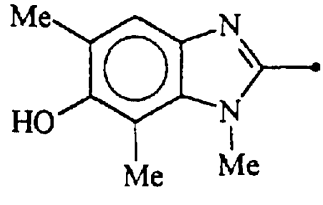
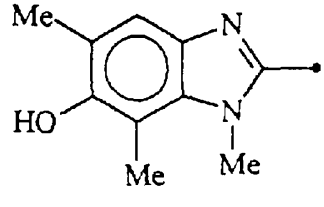
Compound No.	X	Y	m	R
4-102		O	1	H
4-103		O	1	H
4-104		O	1	H
4-105		O	1	H
4-106		O	1	H
4-107		O	1	H
4-108		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

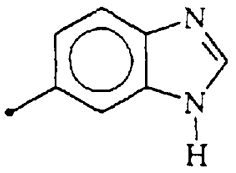
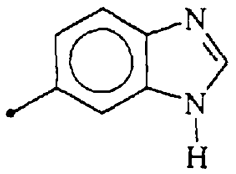
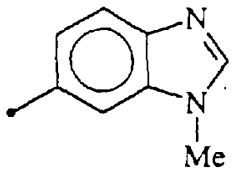
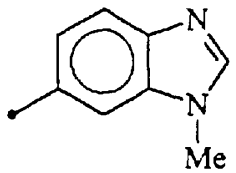
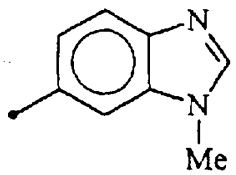
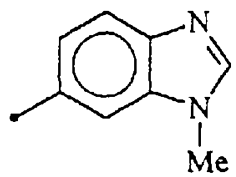
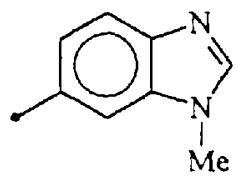
Compound No.	X	Y	m	R
4-109		O	1	H
4-110		O	2	H
4-111		O	3	H
4-112		S	1	H
4-113		O	1	Me
4-114		O	1	MeO
4-115		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

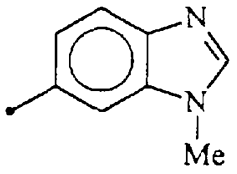
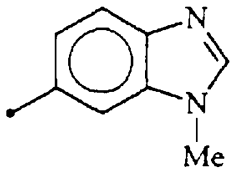
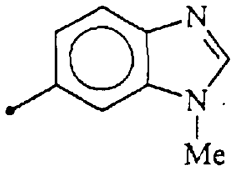
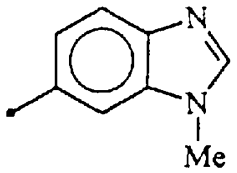
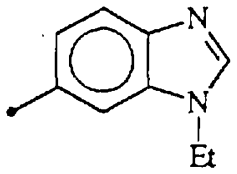
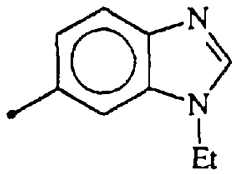
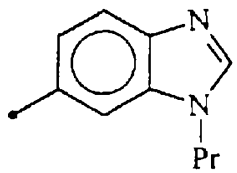
Compound No.	X	Y	m	R
4-116		O	1	H
4-117		S	1	H
4-118		O	1	H
4-119		O	2	H
4-120		O	3	H
4-121		O	4	H
4-122		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

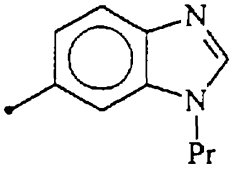
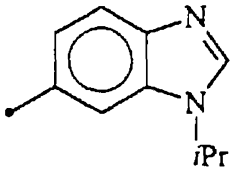
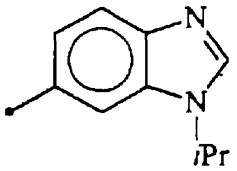
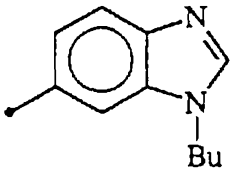
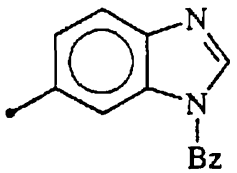
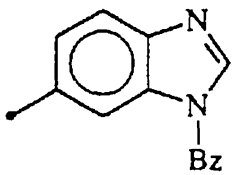
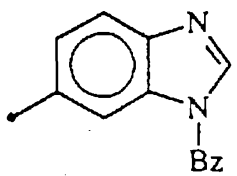
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-123		O	1	MeO
4-124		O	1	Cl
4-125		S	1	H
4-126		S	3	H
4-127		O	1	H
4-128		S	1	H
4-129		O	1	H

RU 2125048 C1

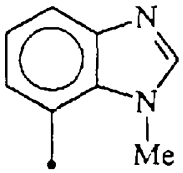
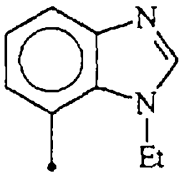
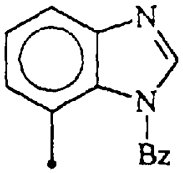
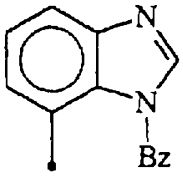
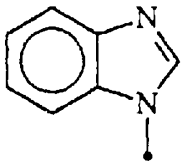
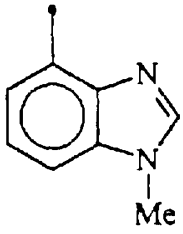
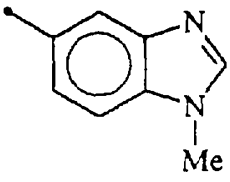
RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-130		O	1	Cl
4-131		O	1	H
4-132		S	1	H
4-133		O	1	H
4-134		O	1	H
4-135		O	3	H
4-136		S	1	H

RU 2125048 C1
RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

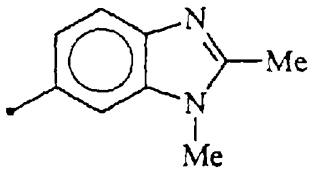
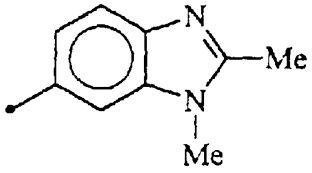
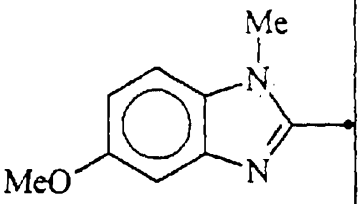
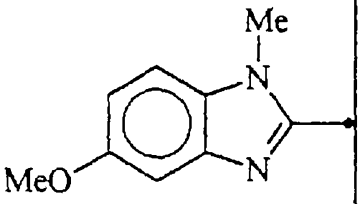
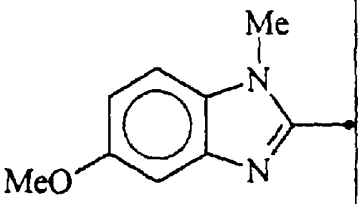
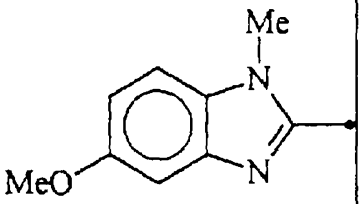
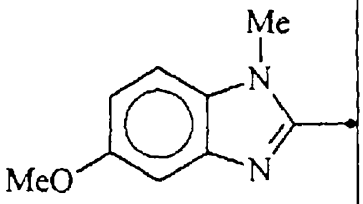
Compound No.	X	Y	m	R
4-137		O	1	H
4-138		O	1	H
4-139		O	1	H
4-140		S	1	H
4-141		O	1	H
4-142		O	1	H
4-143		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

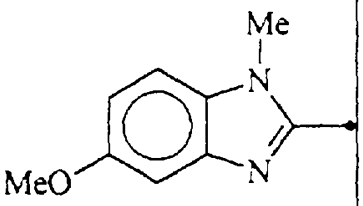
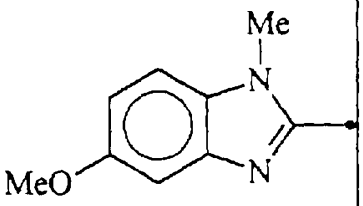
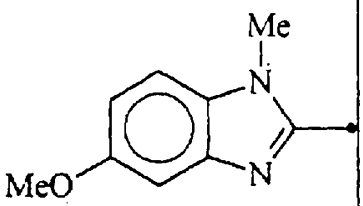
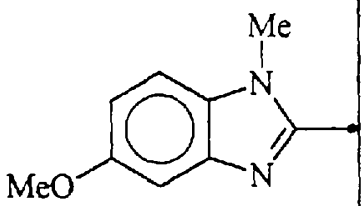
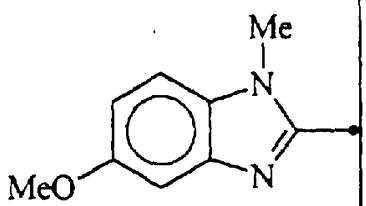
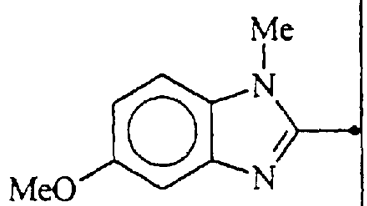
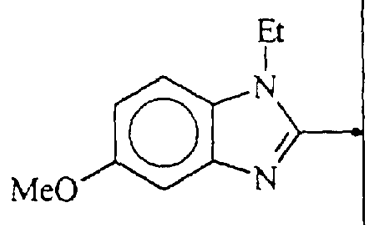
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-144		O	1	H
4-145		S	1	H
4-146		O	1	H
4-147		O	2	H
4-148		O	3	H
4-149		O	4	H
4-150		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

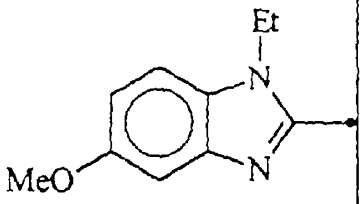
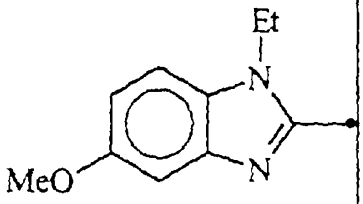
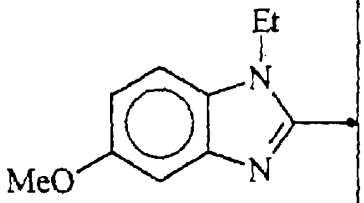
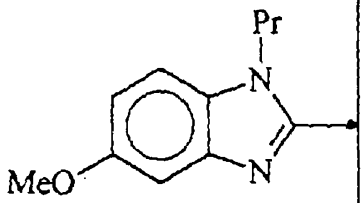
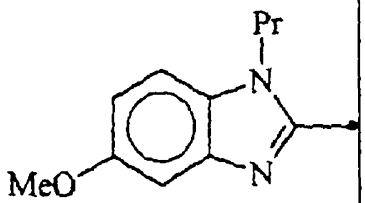
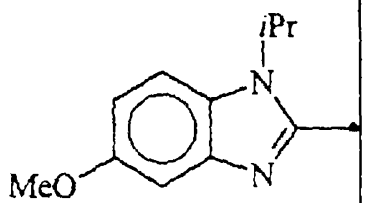
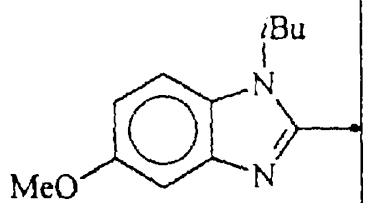
Compound No.	X	Y	m	R
4-151		S	1	H
4-152		S	2	H
4-153		O	1	Me
4-154		O	2	Me
4-155		O	1	F
4-156		O	1	Cl
4-157		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

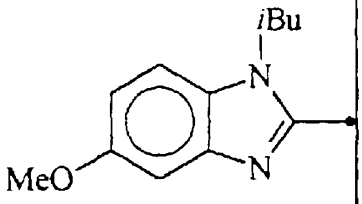
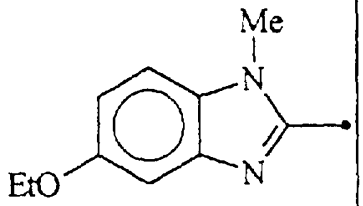
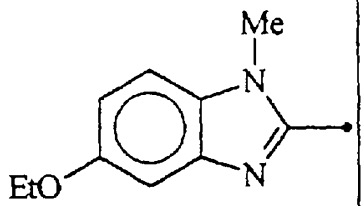
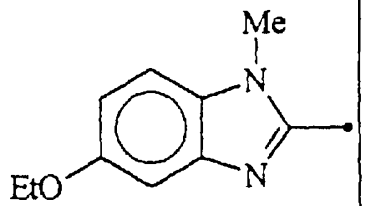
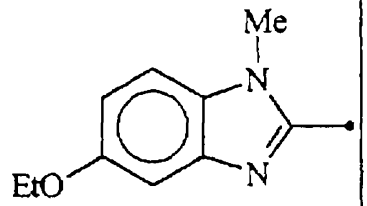
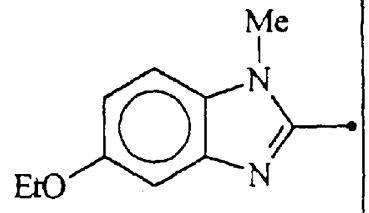
Compound No.	X	Y	m	R
4-158		O	2	H
4-159		O	1	MeO
4-160		S	1	H
4-161		O	1	H
4-162		S	1	H
4-163		O	1	H
4-164		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

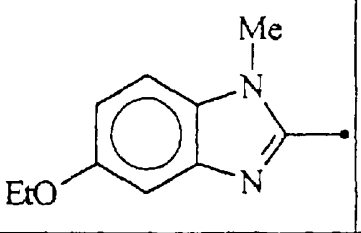
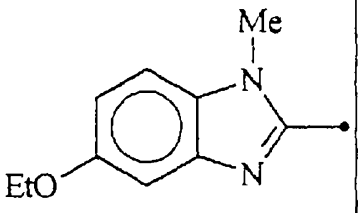
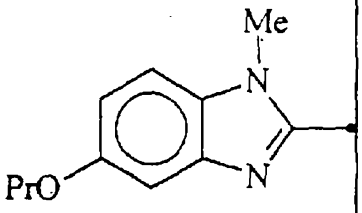
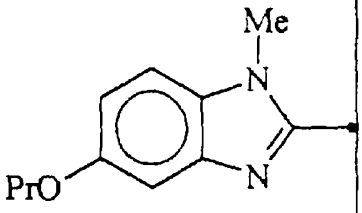
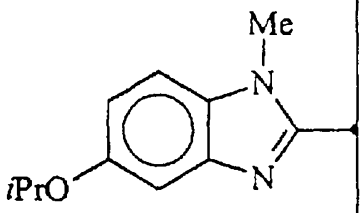
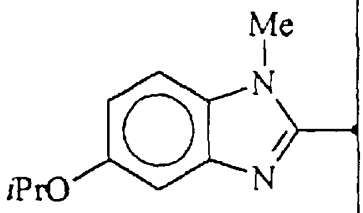
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-165		S	1	H
4-166		O	1	H
4-167		O	1	MeO
4-168		O	1	Cl
4-169		O	2	H
4-170		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

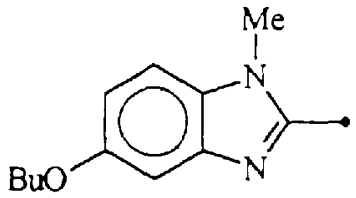
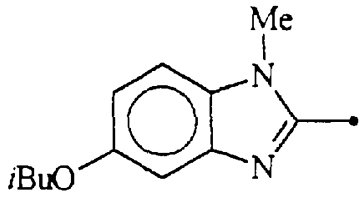
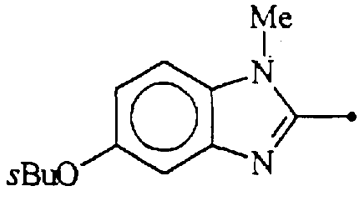
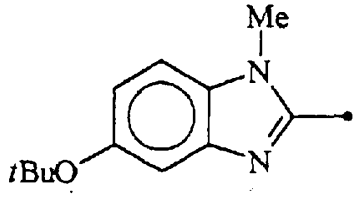
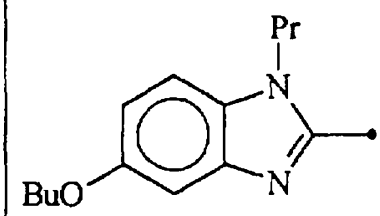
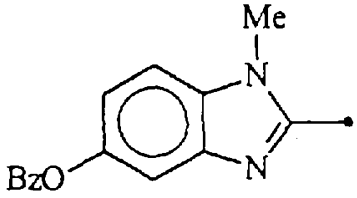
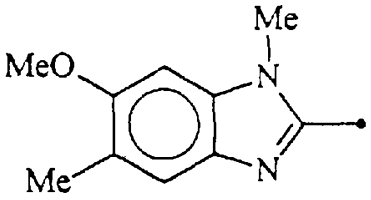
Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-171		S	1	H
4-172		S	4	Et
4-173		O	1	H
4-174		S	1	H
4-175		O	1	H
4-176		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

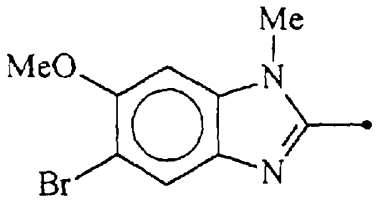
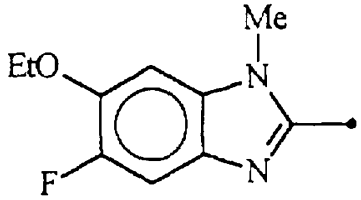
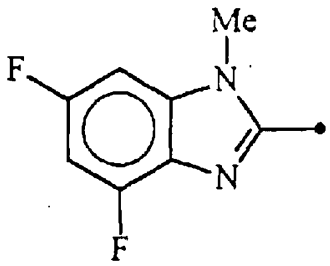
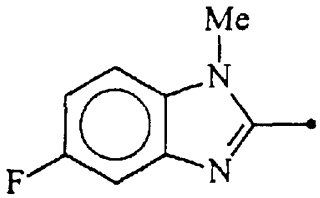
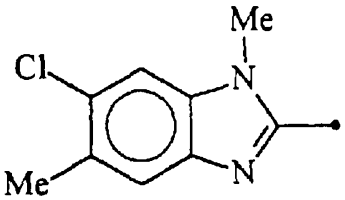
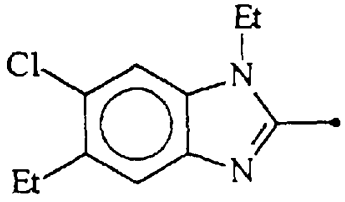
Compound No.	X	Y	m	R
4-177		O	1	H
4-178		O	1	H
4-179		O	1	H
4-180		O	1	H
4-181		O	1	H
4-182		O	1	H
4-183		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

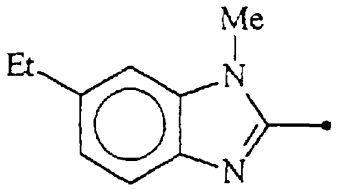
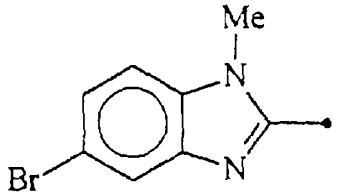
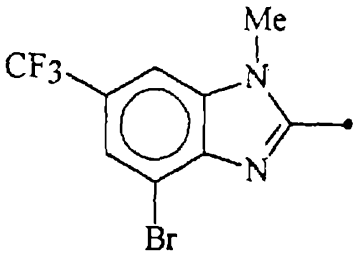
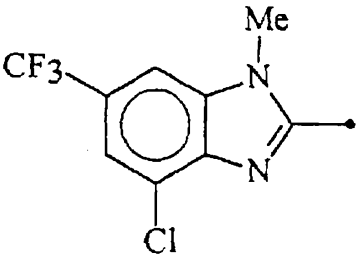
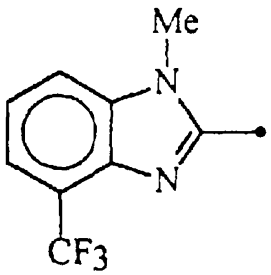
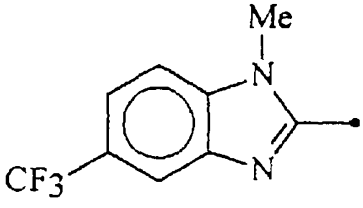
Compound No.	X	Y	m	R
4-184		O	1	H
4-185		O	1	H
4-186		O	1	H
4-187		O	1	H
4-188		O	1	H
4-189		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

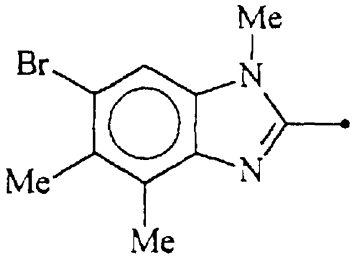
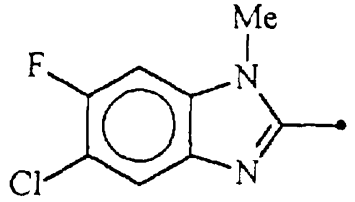
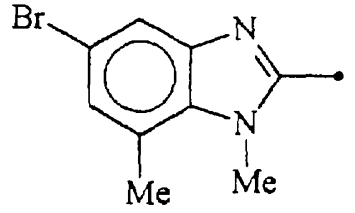
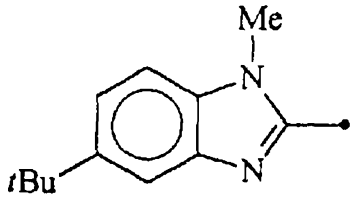
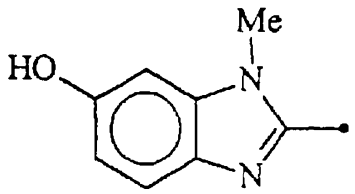
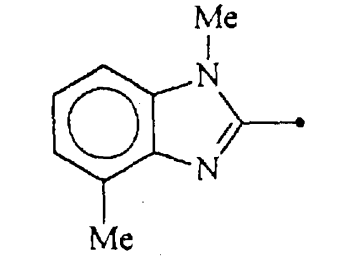
Table 4 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
4-190		O	1	H
4-191		O	1	H
4-192		O	1	H
4-193		O	1	H
4-194		O⁻	1	H
4-195		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)
Table 4 (cont.)

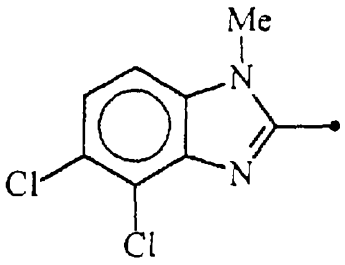
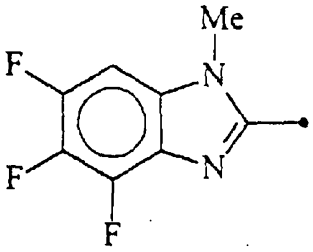
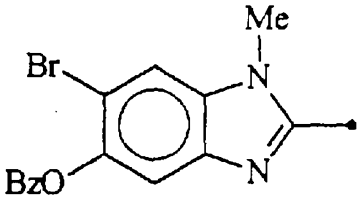
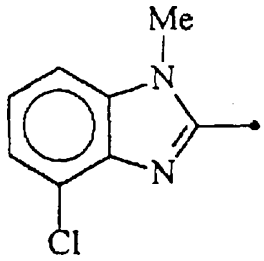
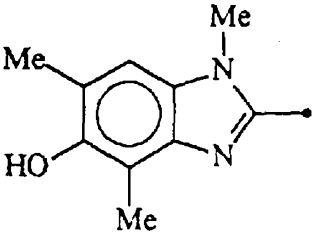
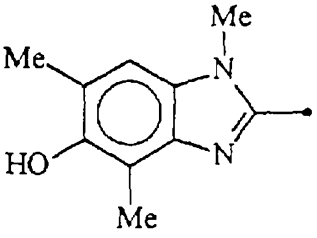
Compound No.	X	Y	m	R
4-196		O	1	H
4-197		O	1	H
4-198		O	2	H
4-199		O	1	H
4-200		O	1	H
4-201		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

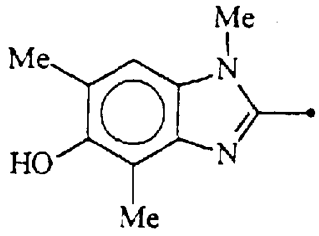
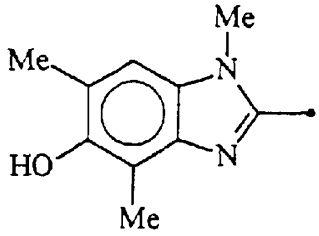
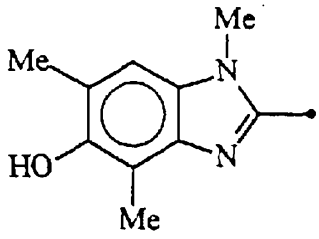
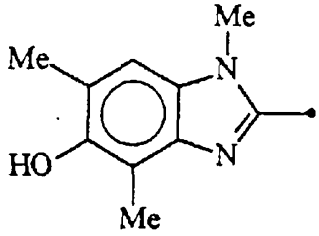
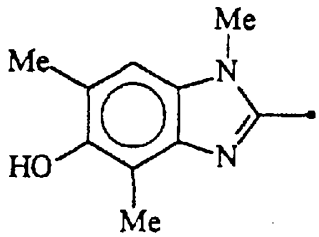
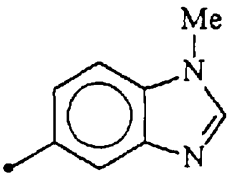
Compound No.	X	Y	m	R
4-202		O	1	H
4-203		O	1	H
4-204		O	1	H
4-205		O	1	H
4-206		O	1	H
4-207		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

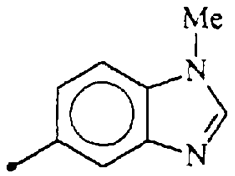
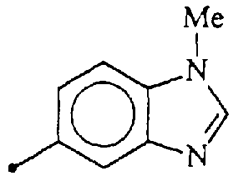
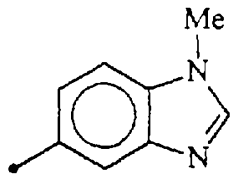
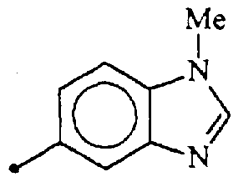
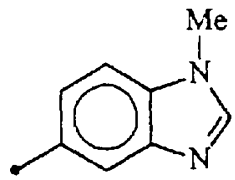
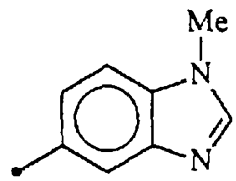
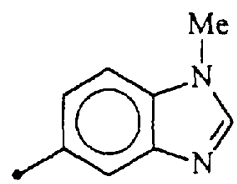
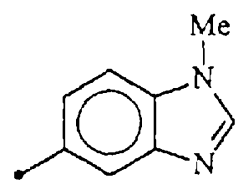
Compound No.	X	Y	m	R
4-208		O	3	H
4-209		S	1	H
4-210		O	1	Me
4-211		O	1	MeO
4-212		O	1	Cl
4-213		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

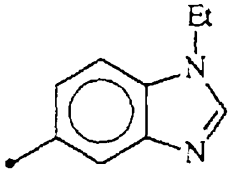
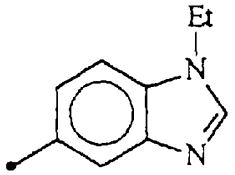
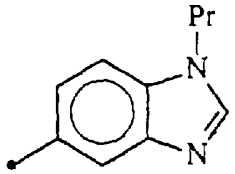
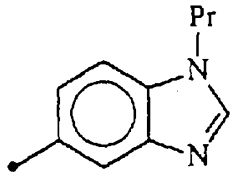
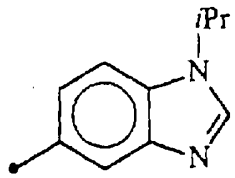
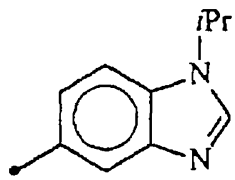
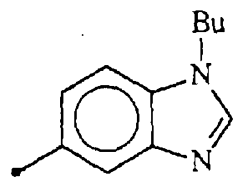
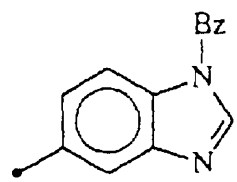
Compound No.	X	Y	m	R
4-214		O	2	H
4-215		O	3	H
4-216		O	4	H
4-217		O	5	H
4-218		O	1	MeO
4-219		O	1	Cl
4-220		S	1	H
4-221		S	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

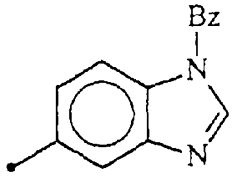
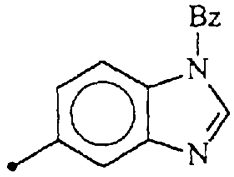
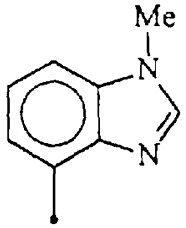
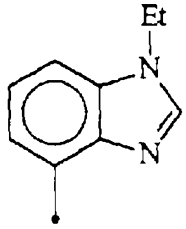
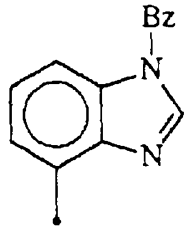
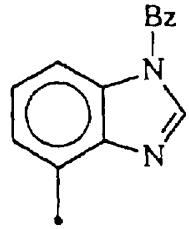
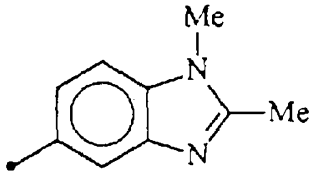
Compound No.	X	Y	m	R
4-222		O	1	H
4-223		S	1	H
4-224		O	1	H
4-225		O	1	Cl
4-226		O	1	H
4-227		S	1	H
4-228		O	1	H
4-229		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 4 (продолж.)

Table 4 (cont.)

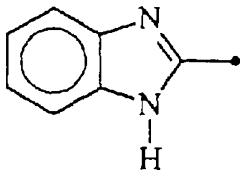
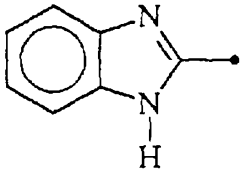
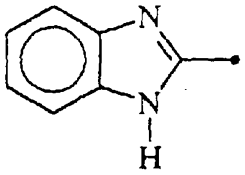
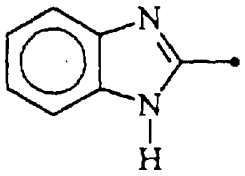
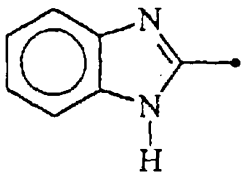
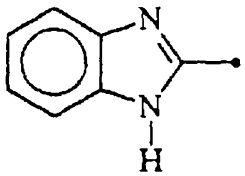
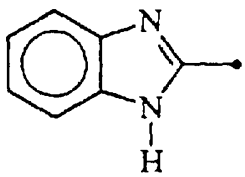
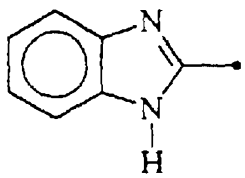
Compound No.	X	Y	m	R
4-230		O	3	H
4-231		S	1	H
4-232		O	1	H
4-233		O	1	H
4-234		O	1	H
4-235		S	1	H
4-236		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5

Table 5

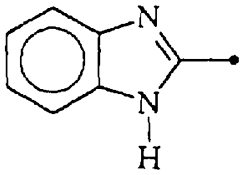
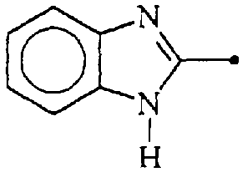
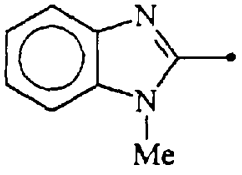
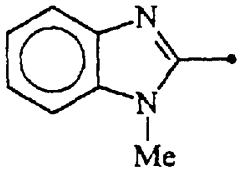
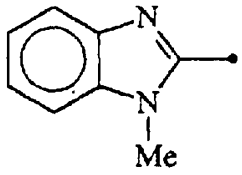
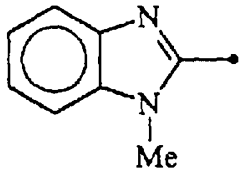
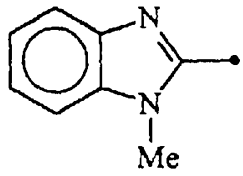
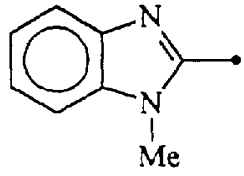
Compound No.	X	Y	m	R
5-1		0	1	H
5-2		0	2	H
5-3		0	3	H
5-4		0	4	H
5-5		0	5	MeO
5-6		S	- 1	H
5-7		O	1	MeO
5-8		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

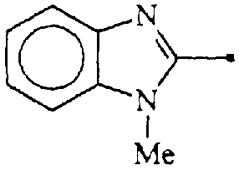
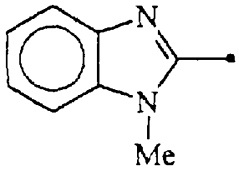
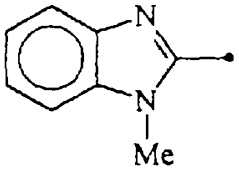
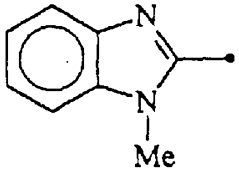
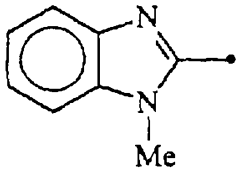
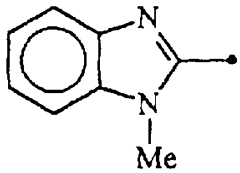
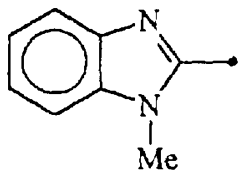
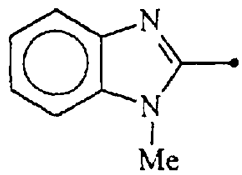
Compound No.	X	Y	m	R
5-9		O	1	Me
5-10		S	1	MeO
5-11		O	1	H
5-12		O	2	H
5-13		O	3	H
5-14		O	4	H
5-15		O	5	H
5-16		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

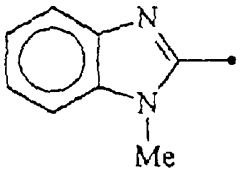
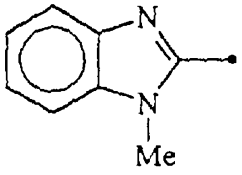
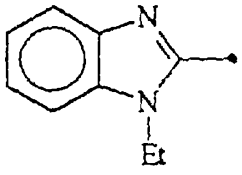
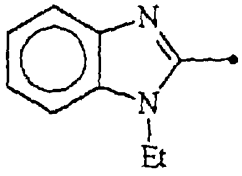
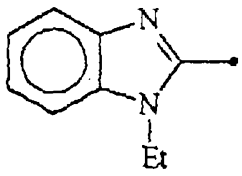
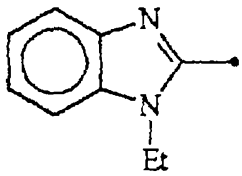
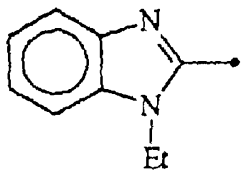
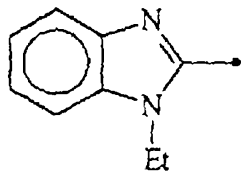
Table 5 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
5-17		S	2	H
5-18		O	1	MeO
5-19		O	1	EtO
5-20		O	1	Cl
5-21		O	1	F
5-22		O	1	Me
5-23		O	1	*i*Pr
5-24		O	2	Et

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)
Table 5 (cont.)

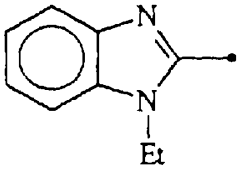
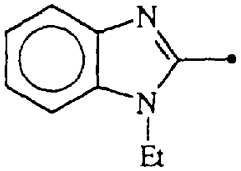
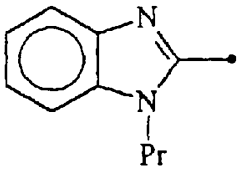
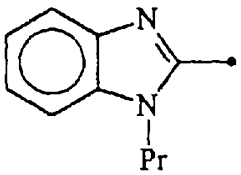
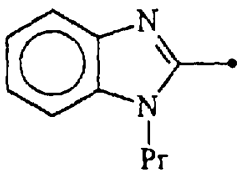
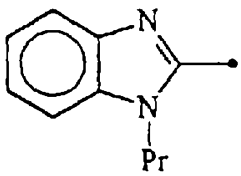
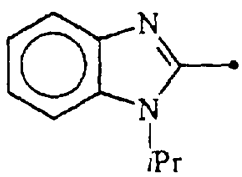
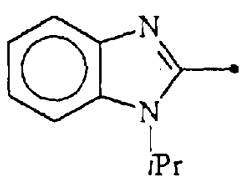
Compound No.	X	Y	m	R
5-25		S	1	Cl
5-26		S	1	Me
5-27		O	1	H
5-28		O	2	H
5-29		O	3	*t*Bu
5-30		O	1	Me
5-31		O	1	MeO
5-32		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

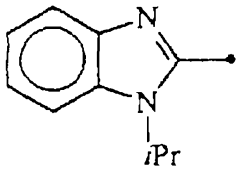
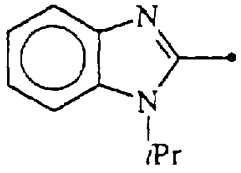
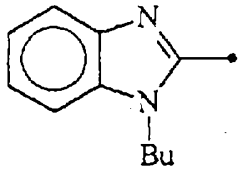
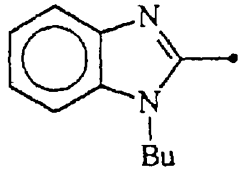
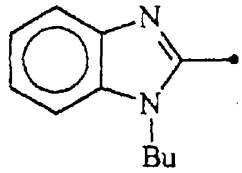
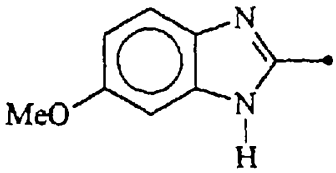
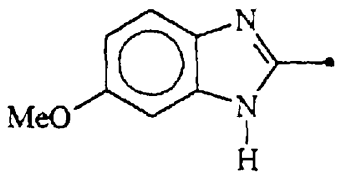
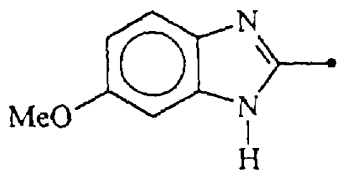
Compound No.	X	Y	m	R
5-33		S	1	PrO
5-34		S	1	Me
5-35		O	1	H
5-36		O	3	H
5-37		O	1	F
5-38		S	1	H
5-39		O	1	H
5-40		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

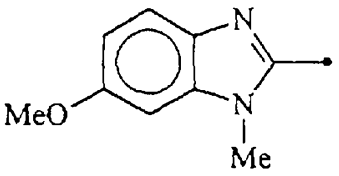
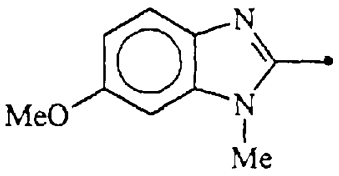
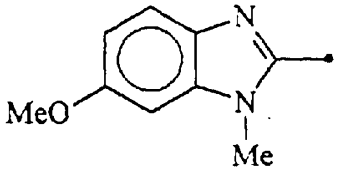
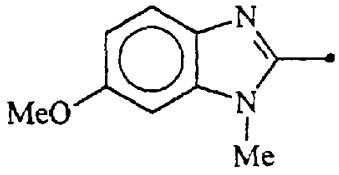
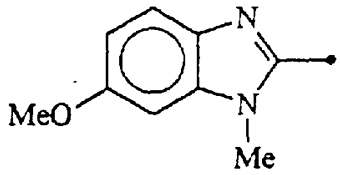
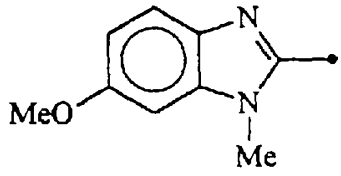
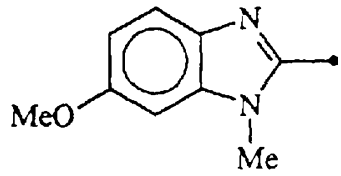
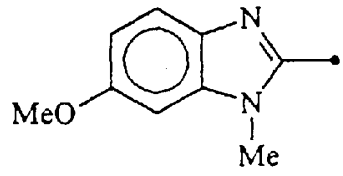
Compound No.	X	Y	m	R
5-41		S	1	H
5-42		S	5	Cl
5-43		O	1	H
5-44		O	4	H
5-45		S	1	H
5-46		O	1	H
5-47		O	3	H
5-48		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

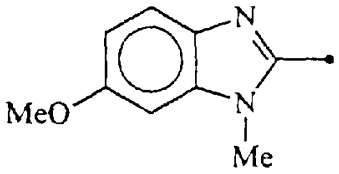
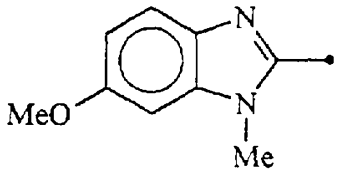
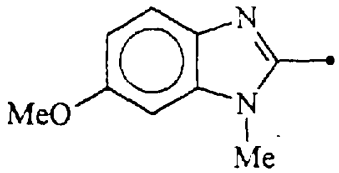
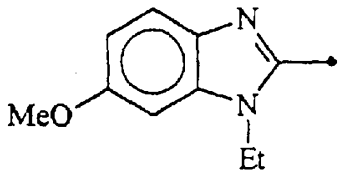
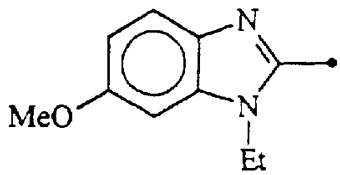
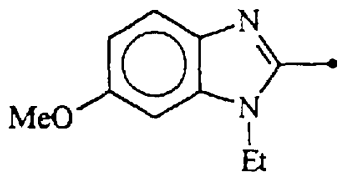
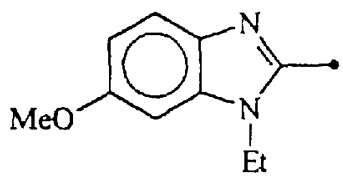
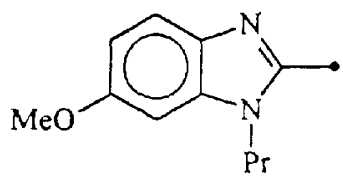
Compound No.	X	Y	m	R
5-49		O	1	H
5-50		O	2	H
5-51		O	3	H
5-52		O	4	H
5-53		O	5	H
5-54		S	1	H
5-55		S	2	H
5-56		O	1	Me

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

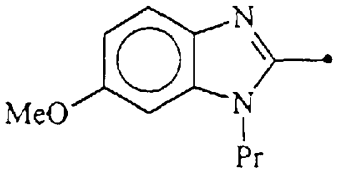
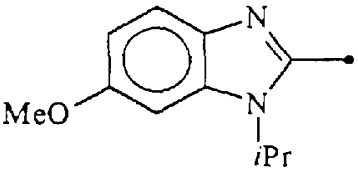
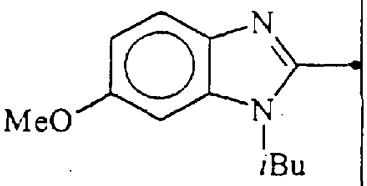
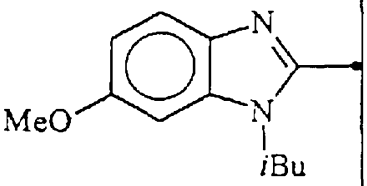
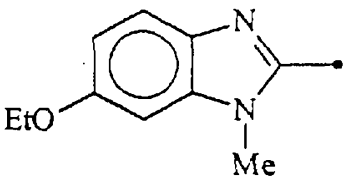
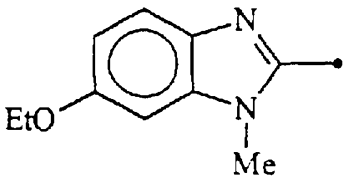
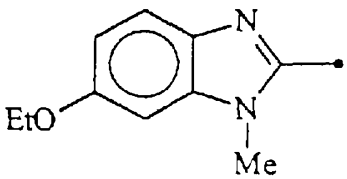
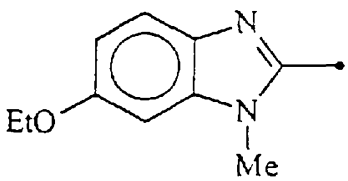
Compound No.	X	Y	m	R
5-57		O	1	MeO
5-58		O	1	F
5-59		O	1	Cl
5-60		O	1	H
5-61		O	2	H
5-62		O	1	MeO
5-63		S	1	H
5-64		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

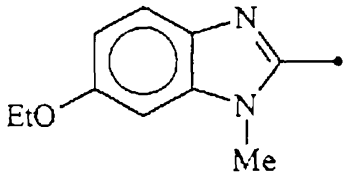
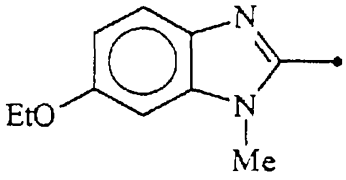
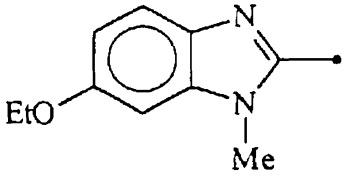
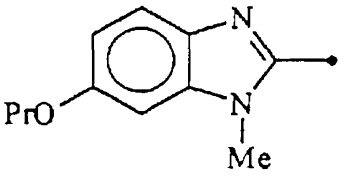
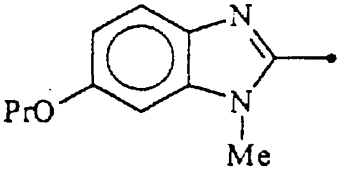
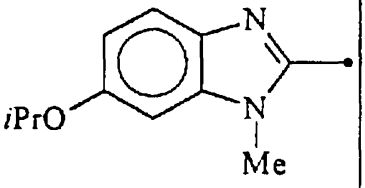
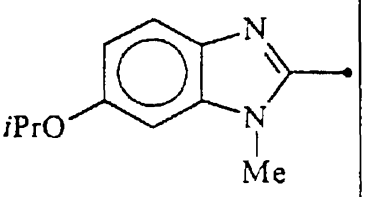
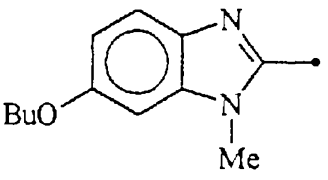
Compound No.	X	Y	m	R
5-65		S	1	H
5-66		O	1	H
5-67		O	1	H
5-68		S	1	H
5-69		O	1	H
5-70		O	1	MeO
5-71		O	1	Cl
5-72		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

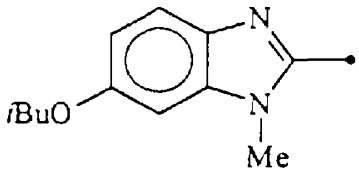
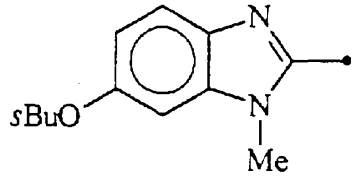
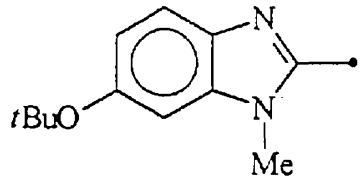
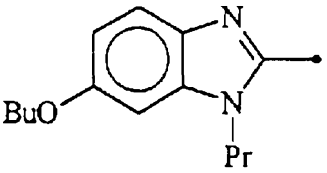
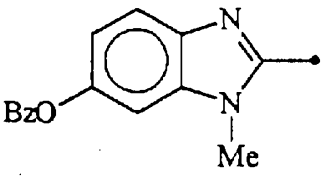
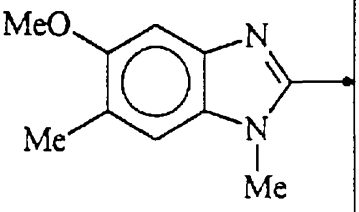
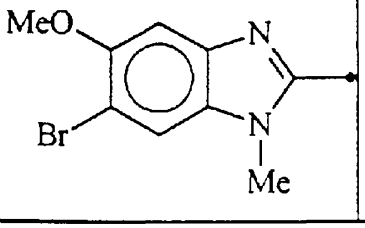
Table 5 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
5-73		O	3	H
5-74		S	1	H
5-75		S	4	Et
5-76		O	1	H
5-77		S	1	H
5-78		O	1	H
5-79		O	3	H
5-80		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

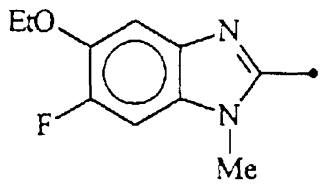
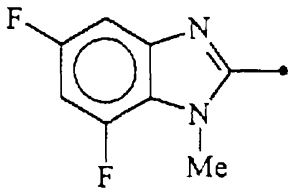
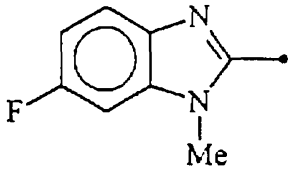
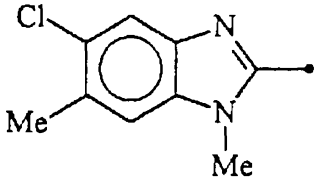
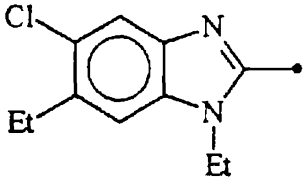
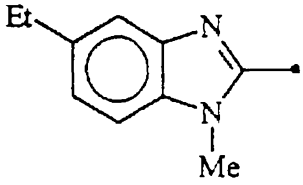
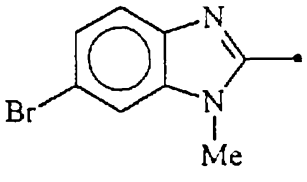
Таблица 5 (продолж.)
Table 5 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
5-81		O	1	H
5-82		O	1	H
5-83		O	1	H
5-84		O	1	H
5-85		O	1	H
5-86		O	1	H
5-87		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)
Table 5 (cont.)

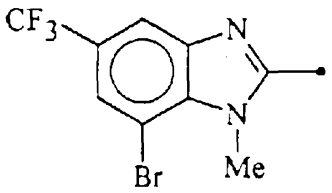
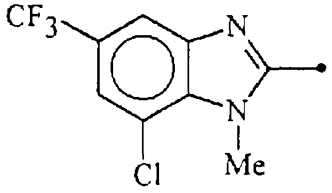
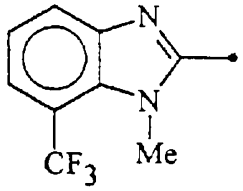
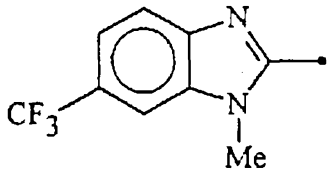
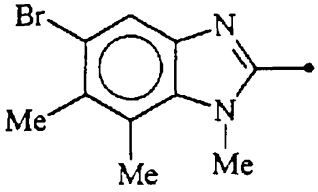
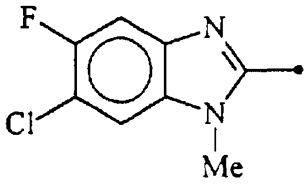
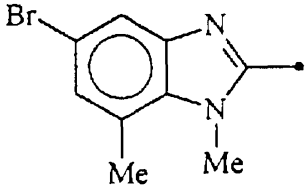
Compound No.	X	Y	m	R
5-88		O	1	H
5-89		O	1	H
5-90		O	1	H
5-91		O	1	H
5-92		O	1	H
5-93		O	1	H
5-94		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

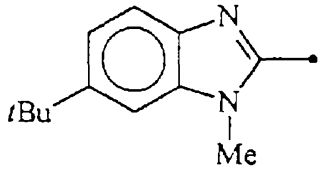
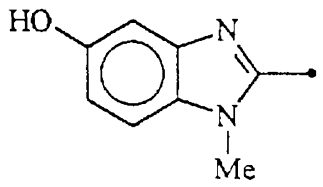
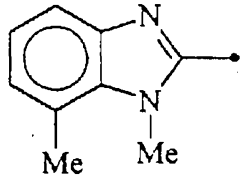
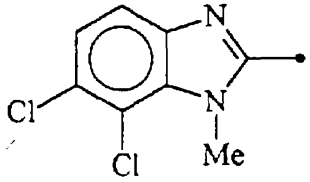
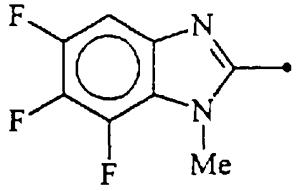
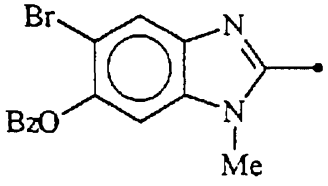
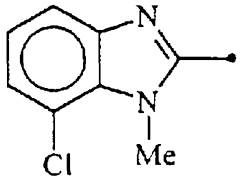
Compound No.	X	Y	m	R
5-95		O	1	H
5-96		O	1	H
5-97		O	1	H
5-98		O	1	H
5-99		O	1	H
5-100		O	1	H
5-101		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

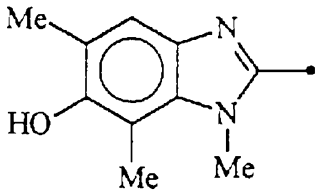
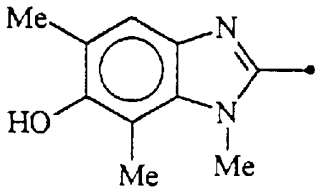
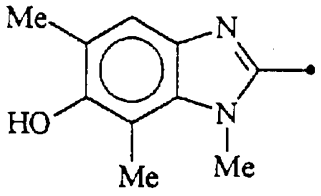
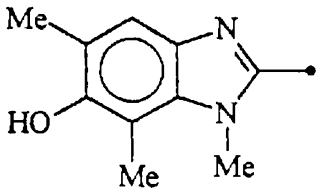
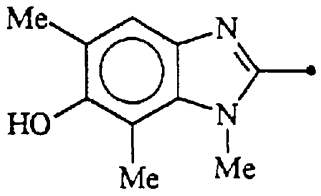
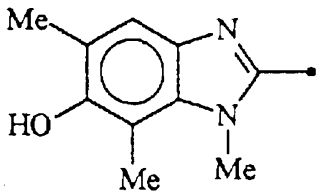
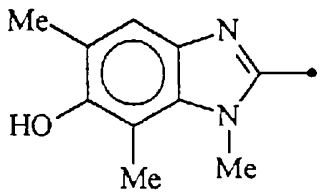
Compound No.	X	Y	m	R
5-102		O	1	H
5-103		O	1	H
5-104		O	1	H
5-105		O	1	H
5-106		O	1	H
5-107		O	1	H
5-108		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

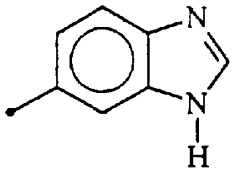
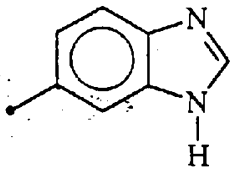
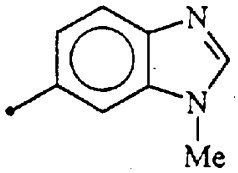
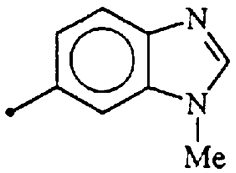
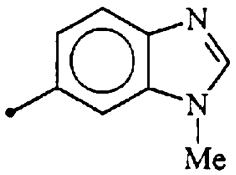
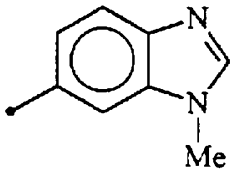
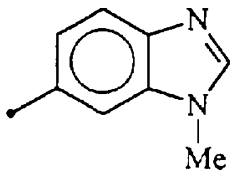
Compound No.	X	Y	m	R
5-109		O	1	H
5-110		O	2	H
5-111		O	3	H
5-112		S	1	H
5-113		O	1	Me
5-114		O	1	MeO
5-115		O	1	Cl

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

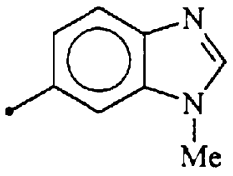
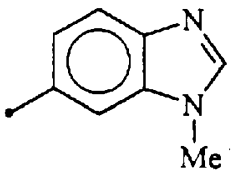
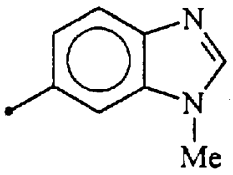
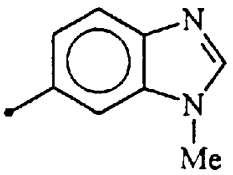
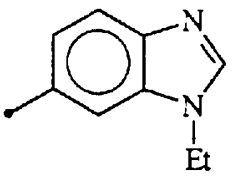
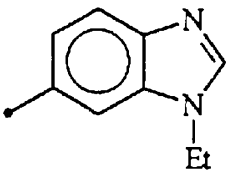
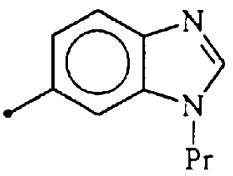
Compound No.	X	Y	m	R
5-116		O	1	H
5-117		S	1	H
5-118		O	1	H
5-119		O	2	H
5-120		O	3	H
5-121		O	4	H
5-122		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

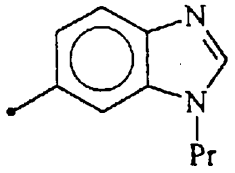
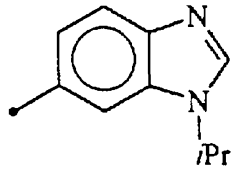
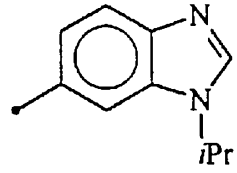
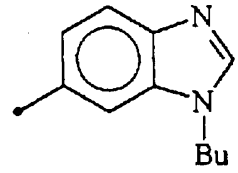
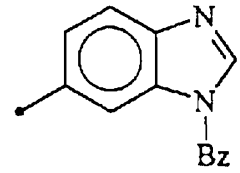
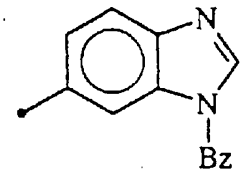
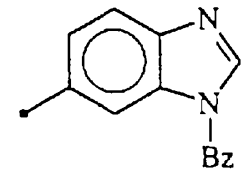
Compound No.	X	Y	m	R
5-123		O	1	MeO
5-124		O	1	Cl
5-125		S	1	H
5-126		S	3	H
5-127		O	1	H
5-128		S	1	H
5-129		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

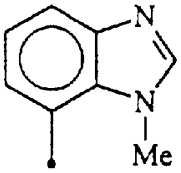
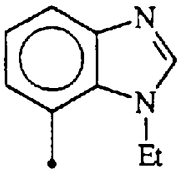
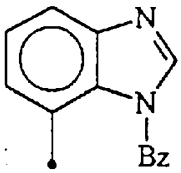
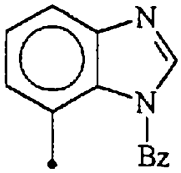
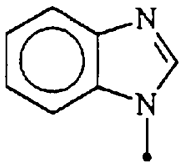
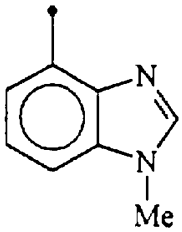
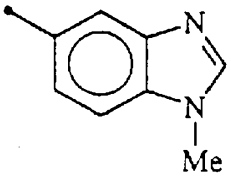
Compound No.	X	Y	m	R
5-130		O	1	Cl
5-131		O	1	H
5-132		S	1	H
5-133		O	1	H
5-134		O	1	H
5-135		O	3	H
5-136		S	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

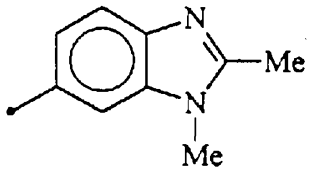
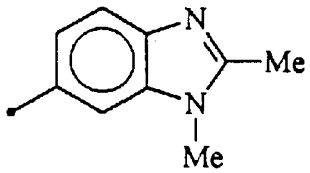
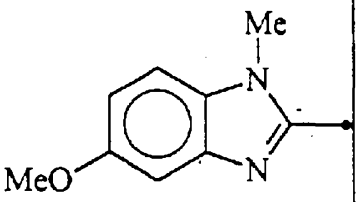
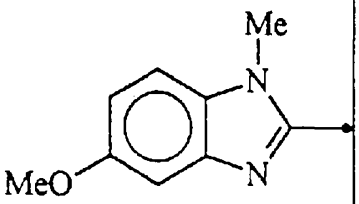
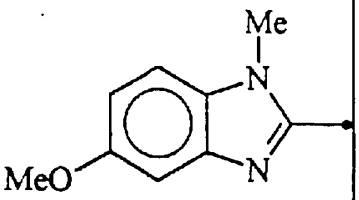
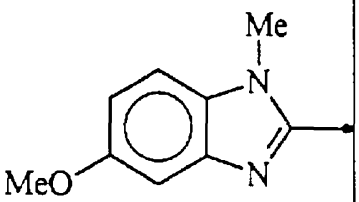
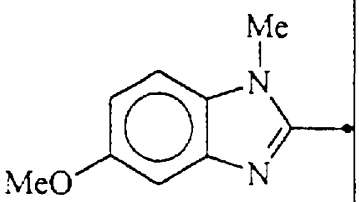
Compound No.	X	Y	m	R
5-137		O	1	H
5-138		O	1	H
5-139		O	1	H
5-140		S	1	H
5-141		O	1	H
5-142		O	1	H
5-143		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

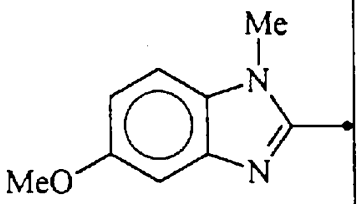
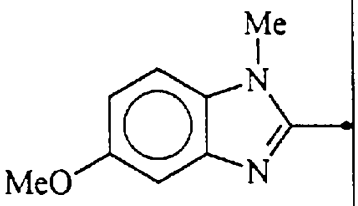
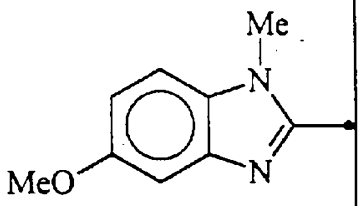
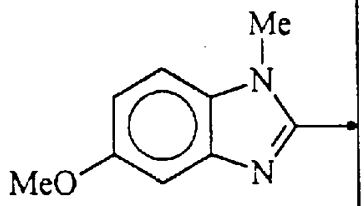
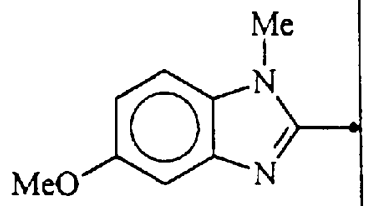
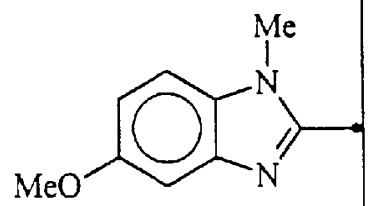
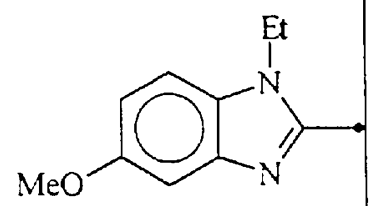
Compound No.	X	Y	m	R
5-144		O	1	H
5-145		S	1	H
5-146		O	1	H
5-147		O	2	H
5-148		O	3	H
5-149		O	4	H
5-150		O	5	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

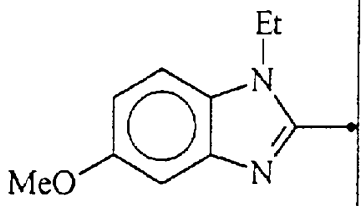
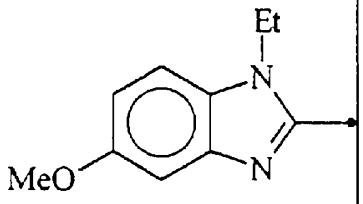
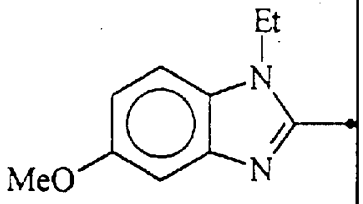
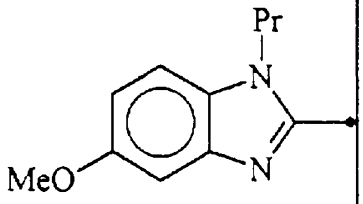
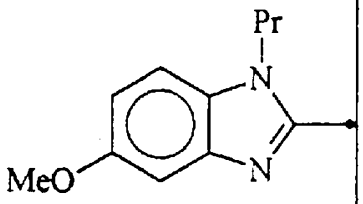
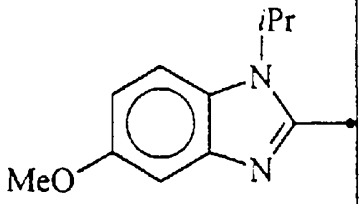
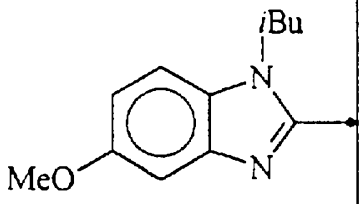
Compound No.	X	Y	m	R
5-151		S	1	H
5-152		S	2	H
5-153		O	1	Me
5-154		O	2	Me
5-155		O	1	F
5-156		O	1	Cl
5-157		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

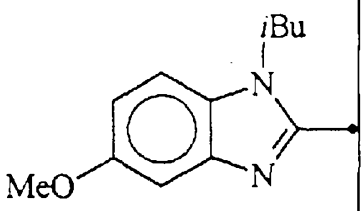
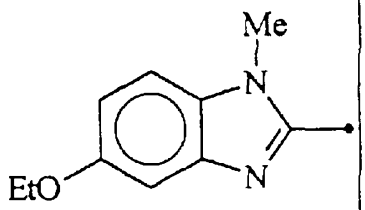
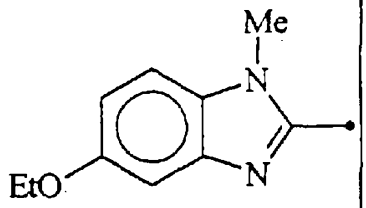
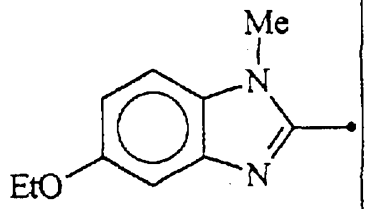
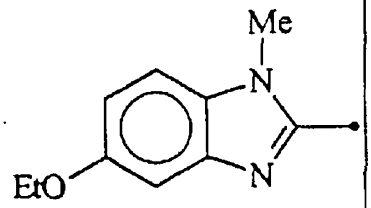
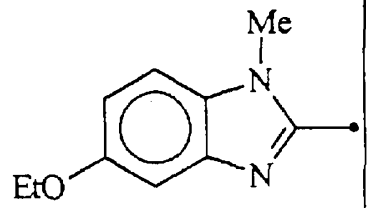
Compound No.	X	Y	m	R
5-158		O	2	H
5-159		O	1	MeO
5-160		S	1	H
5-161		O	1	H
5-162		S	1	H
5-163		O	1	H
5-164		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

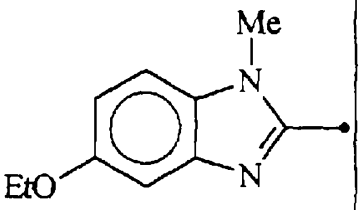
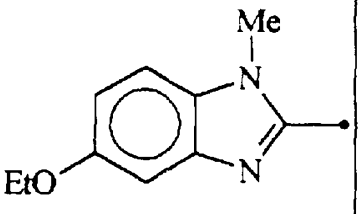
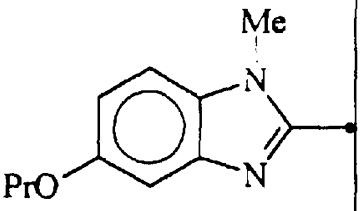
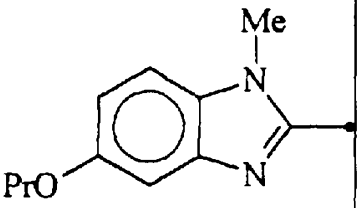
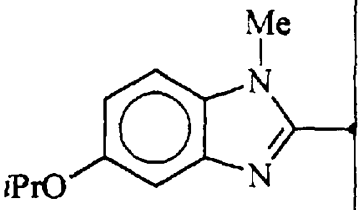
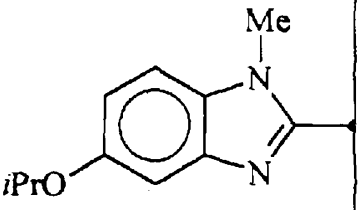
Table 5 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
5-165		S	1	H
5-166		O	1	H
5-167		O	1	MeO
5-168		O	1	Cl
5-169		O	2	H
5-170		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Table 5 (cont.) (продолж.)

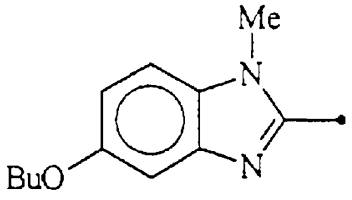
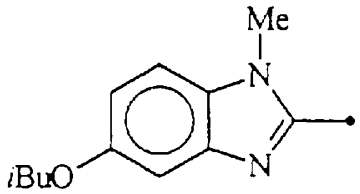
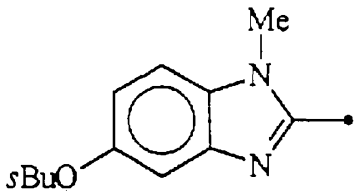
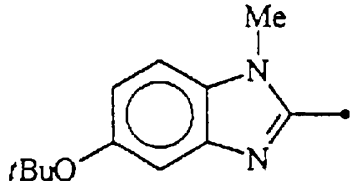
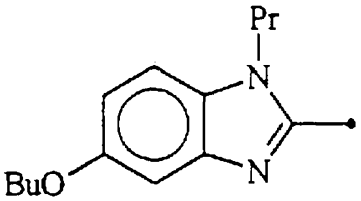
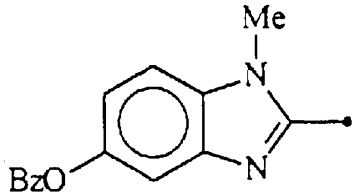
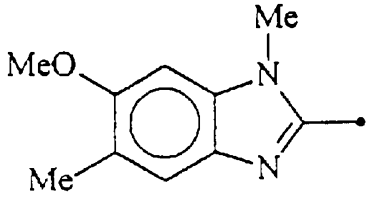
Compound No.	X	Y	m	R
5-171		S	1	H
5-172		S	4	Et
5-173		O	1	H
5-174		S	1	H
5-175		O	1	H
5-176		O	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

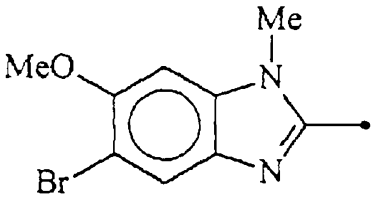
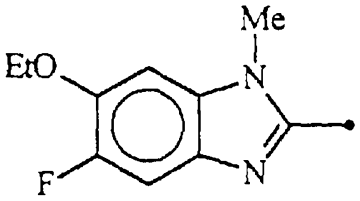
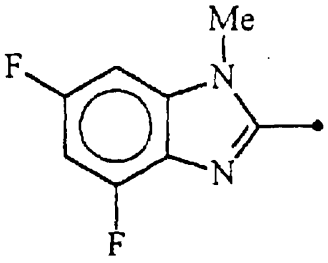
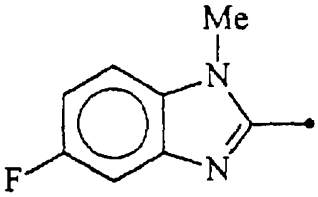
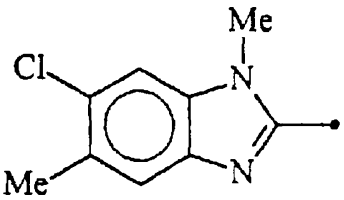
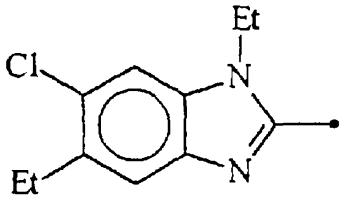
Compound No.	X	Y	m	R
5-177		O	1	H
5-178		O	1	H
5-179		O	1	H
5-180		O	1	H
5-181		O	1	H
5-182		O	1	H
5-183		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

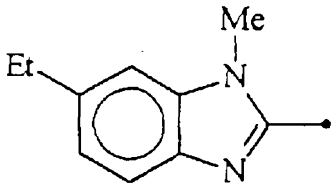
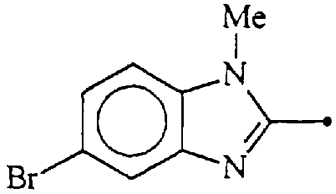
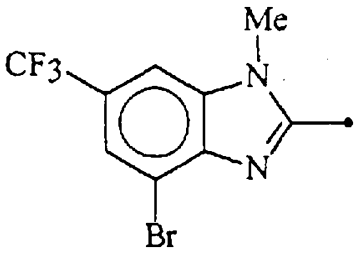
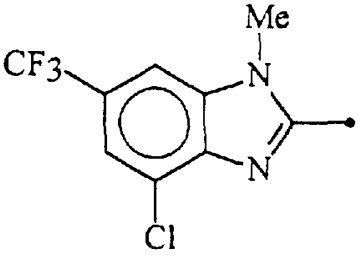
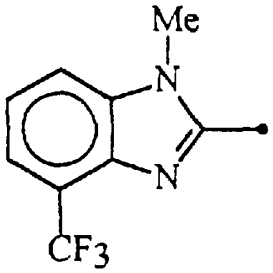
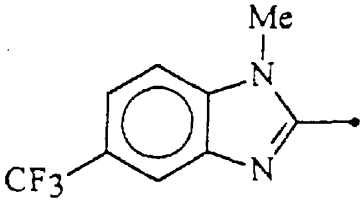
Compound No.	X	Y	m	R
5-184		O	1	H
5-185		O	1	H
5-186		O	1	H
5-187		O	1	H
5-188		O	1	H
5-189		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

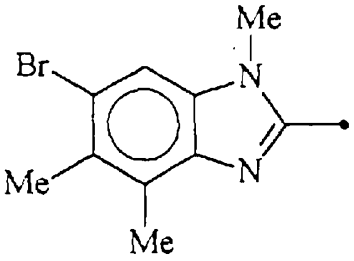
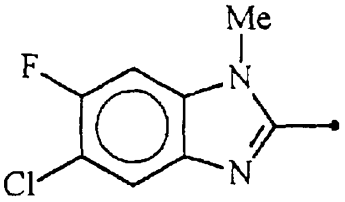
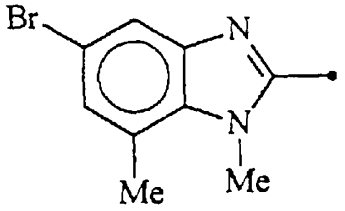
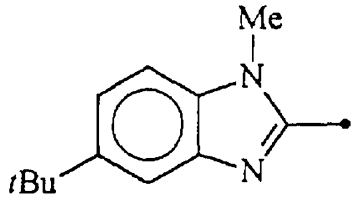
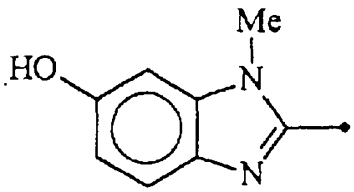
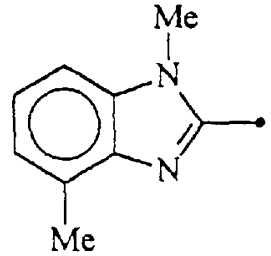
Compound No.	X	Y	m	R
5-190		O	1	H
5-191		O	1	H
5-192		O	1	H
5-193		O	1	H
5-194		O	1	H
5-195		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

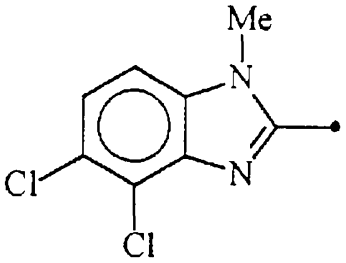
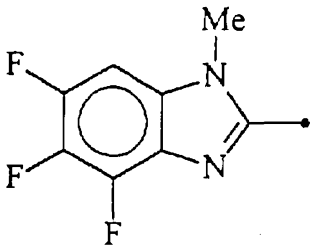
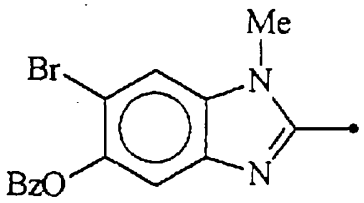
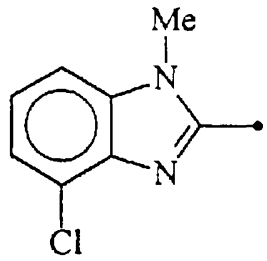
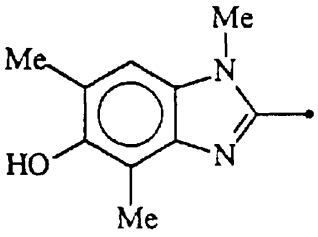
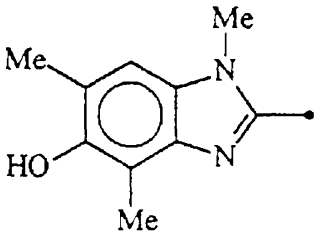
Compound No.	X	Y	m	R
5-196		O	1	H
5-197		O	1	H
5-198		O	2	H
5-199		O	1	H
5-200		O	1	H
5-201		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

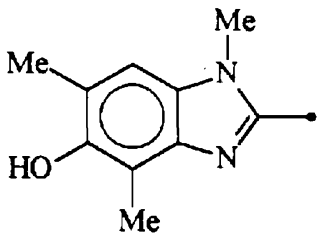
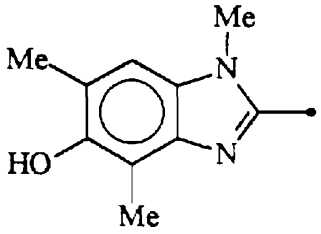
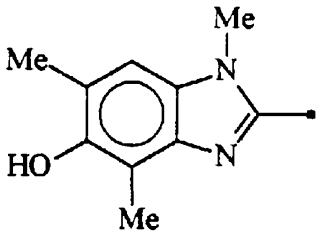
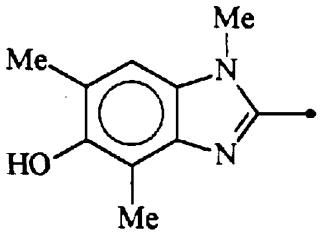
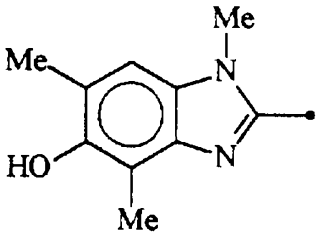
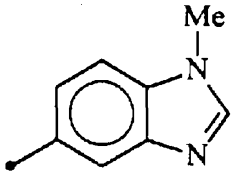
Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
5-202		O	1	H
5-203		O	1	H
5-204		O	1	H
5-205		O	1	H
5-206		O	1	H
5-207		O	2	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

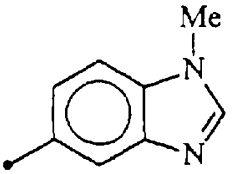
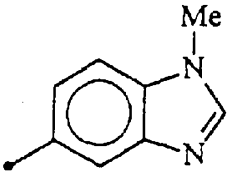
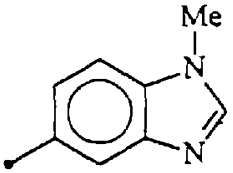
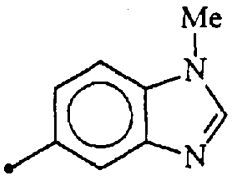
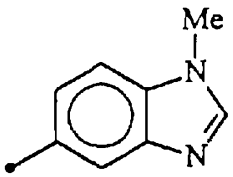
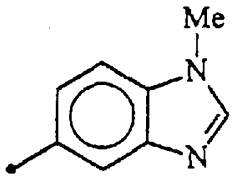
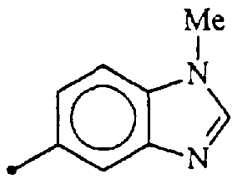
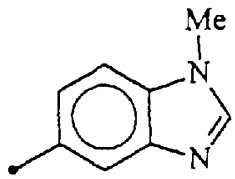
Compound No.	X	Y	m	R
5-208		O	3	H
5-209		S	1	H
5-210		O	1	Me
5-211		O	1	MeO
5-212		O	1	Cl
5-213		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

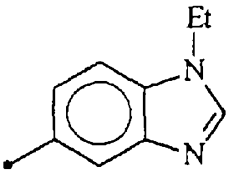
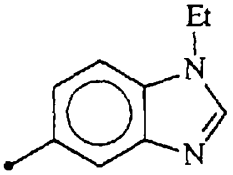
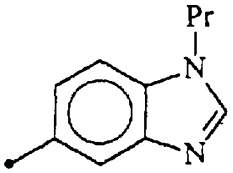
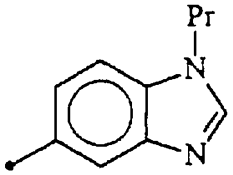
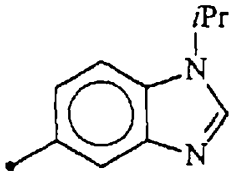
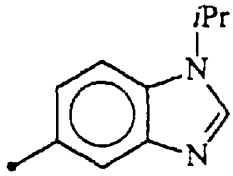
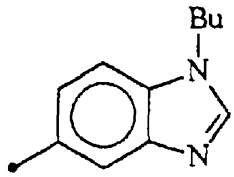
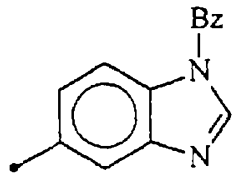
Table 5 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
5-214		O	2	H
5-215		O	3	H
5-216		O	4	H
5-217		O	5	H
5-218		O	1	MeO
5-219		O	1	Cl
5-220		S	1	H
5-221		S	3	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)
Table 5 (cont.)

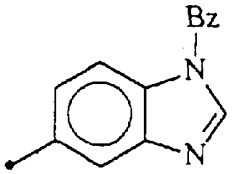
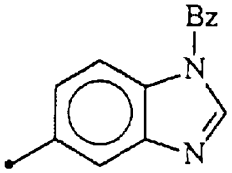
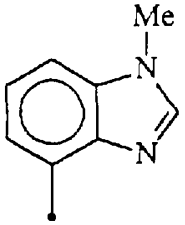
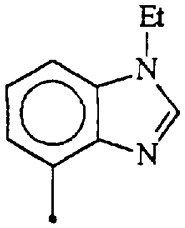
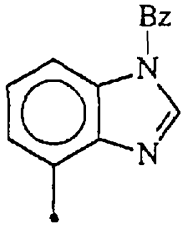
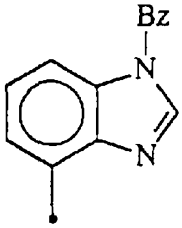
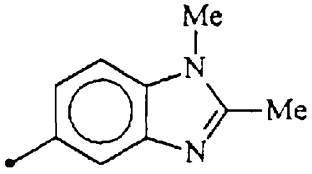
Compound No.	X	Y	m	R
5-222		O	1	H
5-223		S	1	H
5-224		O	1	H
5-225		O	1	Cl
5-226		O	1	H
5-227		S	1	H
5-228		O	1	H
5-229		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 5 (продолж.)

Table 5 (cont.)

Compound No.	X	Y	m	R
5-230		O	3	H
5-231		S	1	H
5-232		O	1	H
5-233		O	1	H
5-234		O	1	H
5-235		S	1	H
5-236		O	1	H

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Таблица 6

Соединение Примера №	Доза (мг/кг)	Гипогликемический эффект (%)
I	I	36,2
2	I	27,2
3	I	II,2
4	I	I9,2

Таблица 7

Соединение Примера №	Ингибирование (%) при 5 мкг/мл	IC_{50} (мкг/мл)
I	80,3	0,77
3	79,6	I,40

Таблица 8

Соединение	Эксперимент А IC_{50} (мкг/мл)	Эксперимент В IC_{50} (мкг/мл)
Пример 3	0,31	1,6

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Схема α

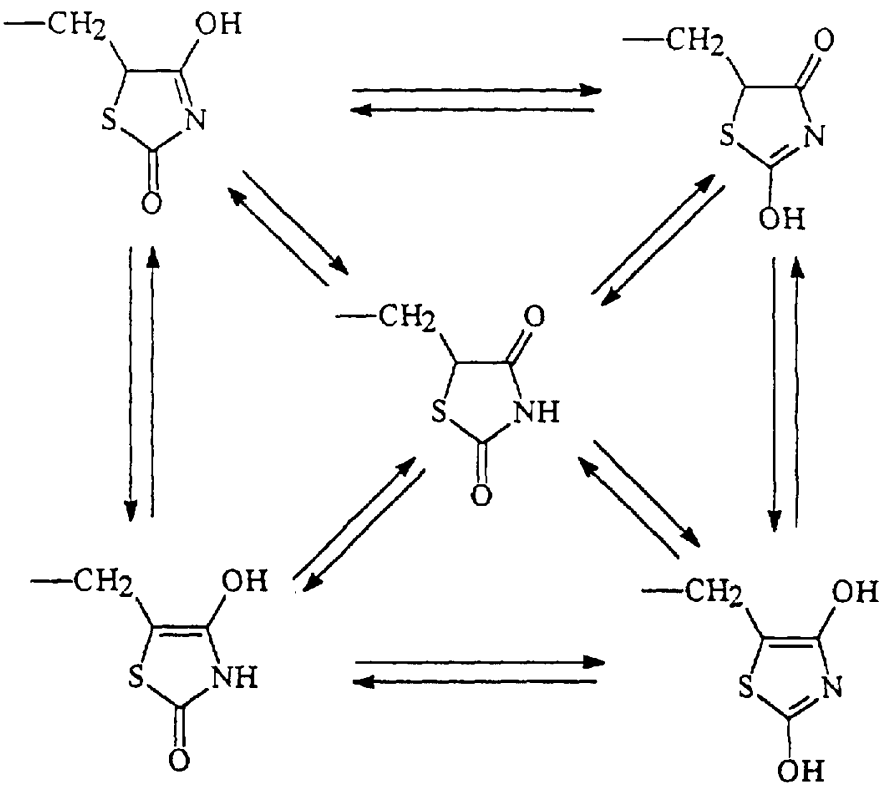
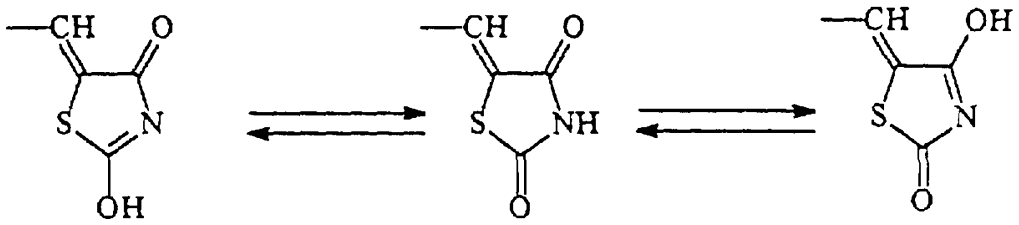


Схема β



RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Схема γ

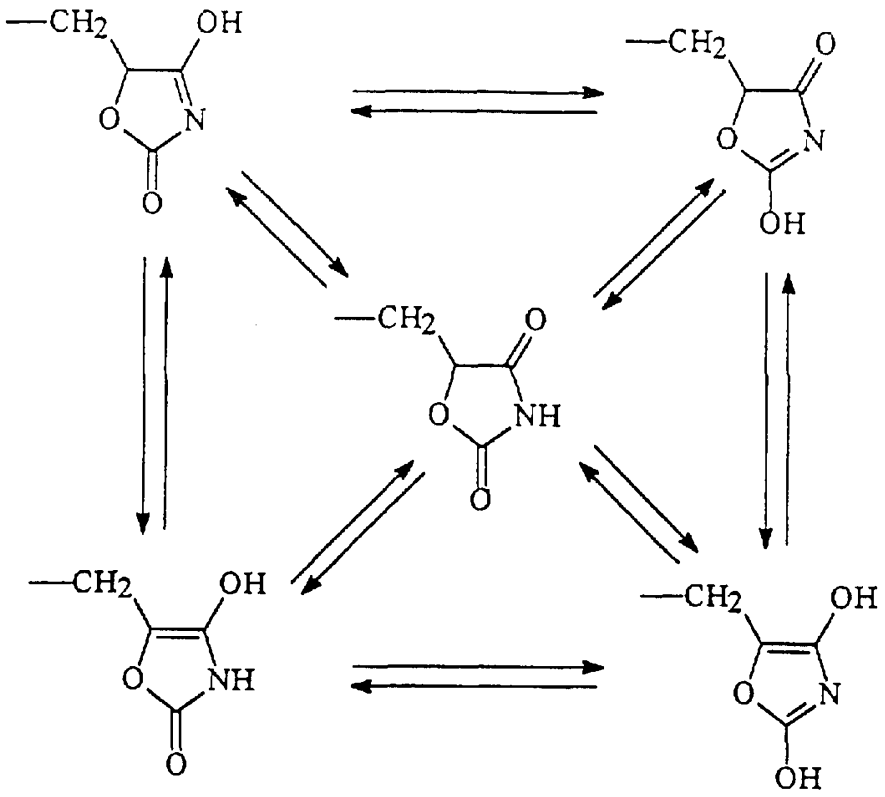
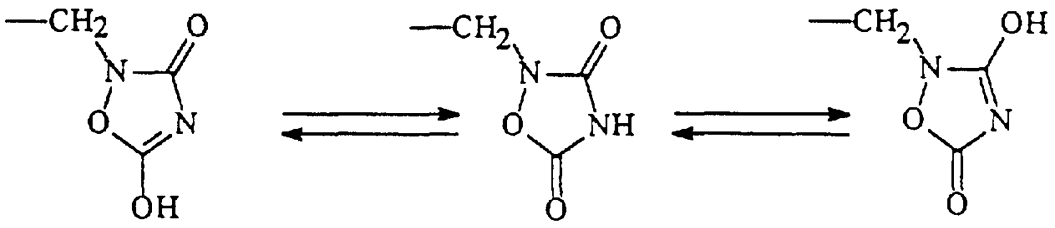


Схема δ

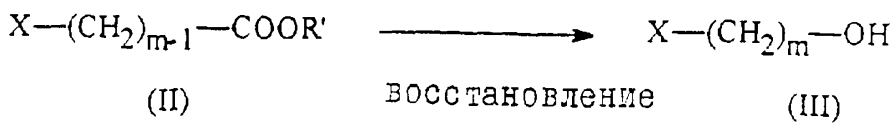


RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

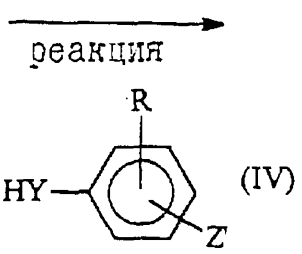
Реакционная Схема A

Стадия A1

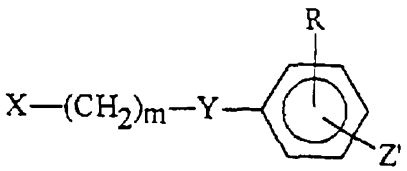


(II) Восстановление (III)

Стадия A2



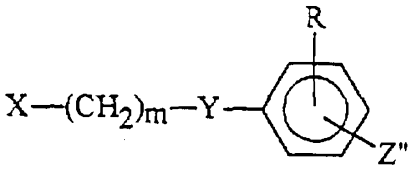
(IV)



(V)

Стадия A3

кислотное или каталитическое гидрирование

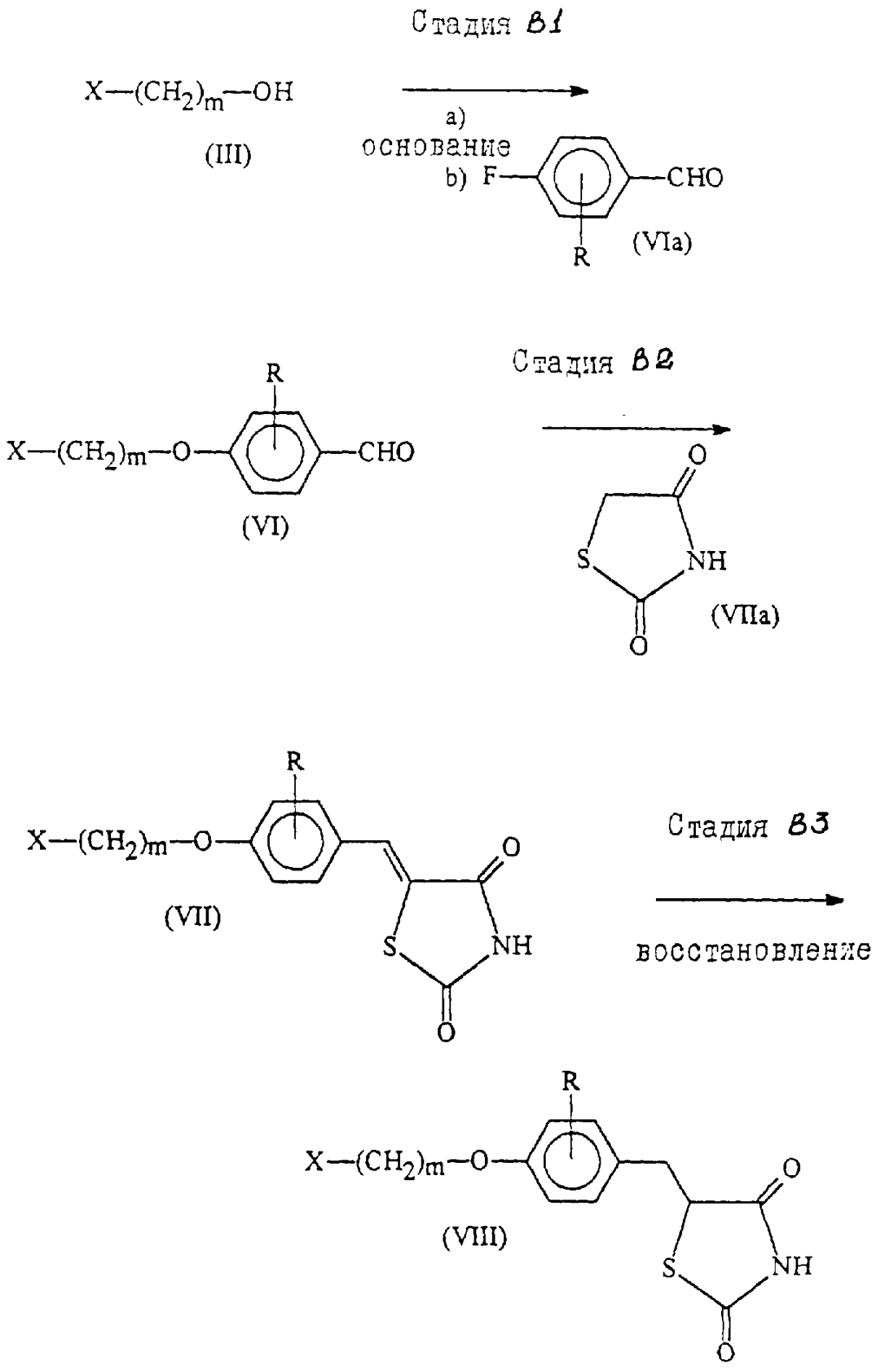


(Ia)

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

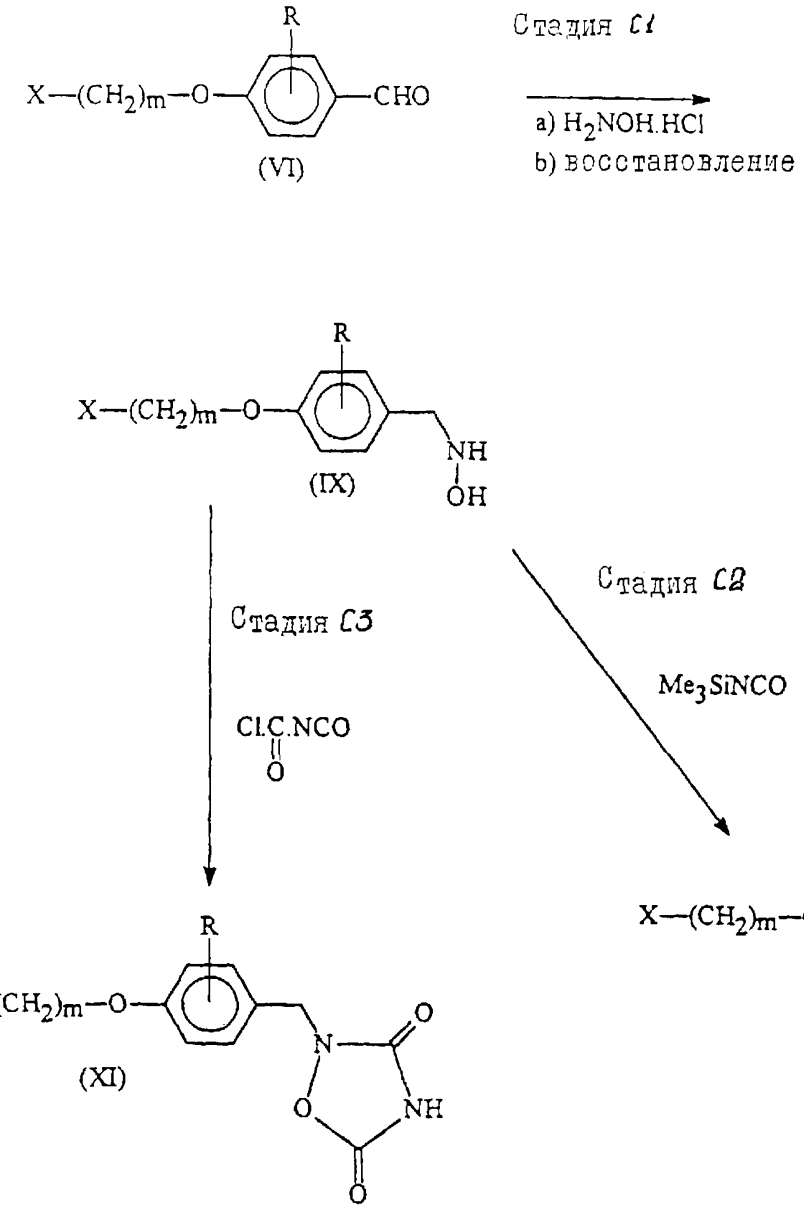
Реакционная Схема B



RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

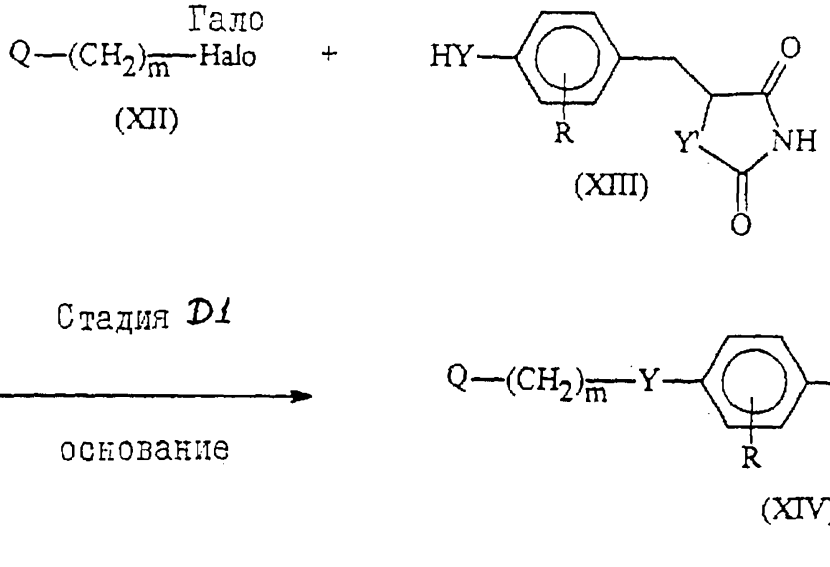
Реакционная Схема C



RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

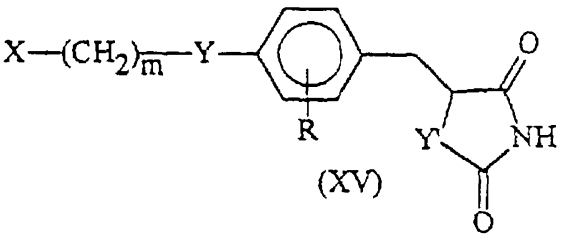
Реакционная Схема D



Стадия D1

основание

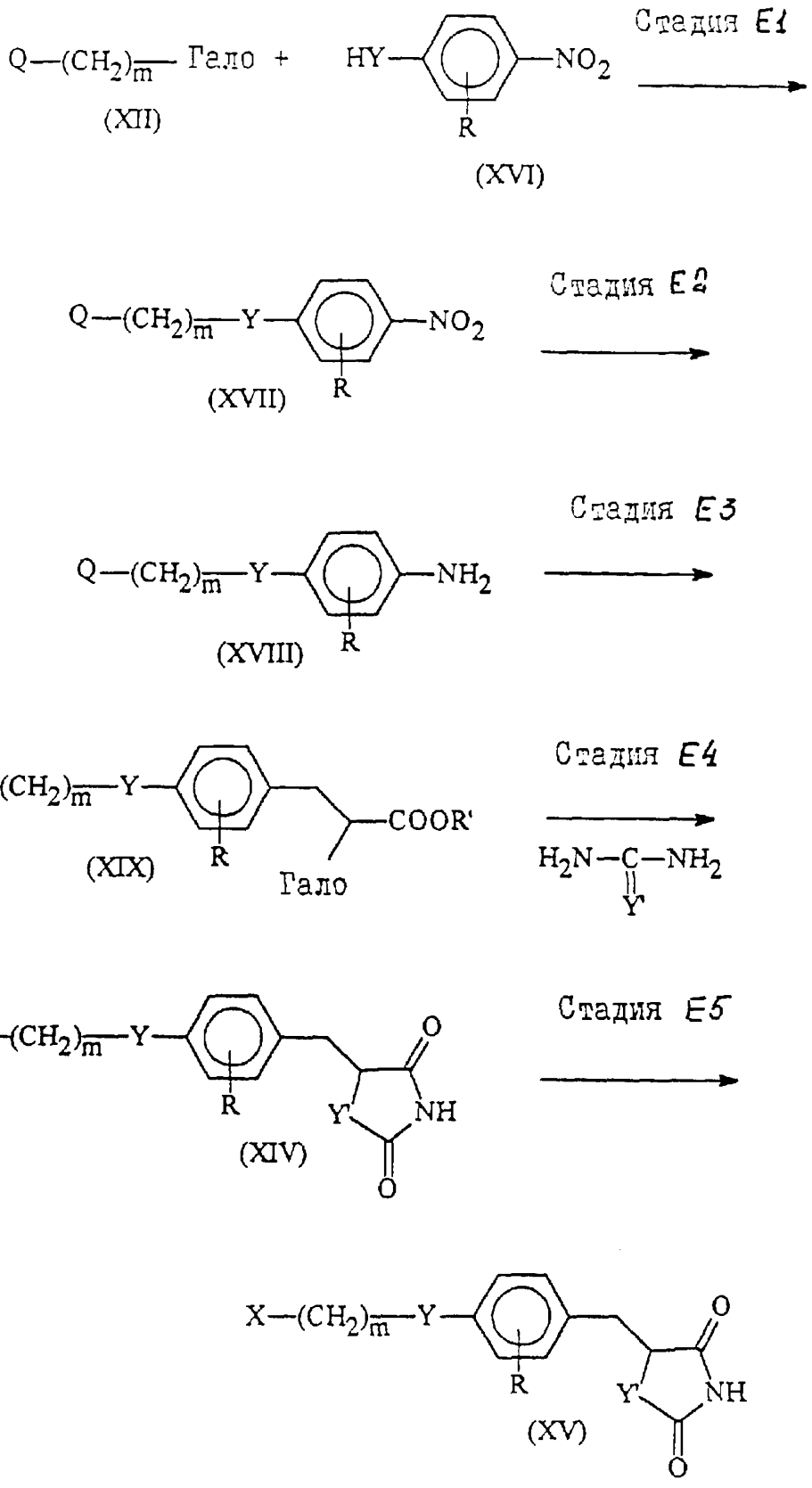
Стадия D2



RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

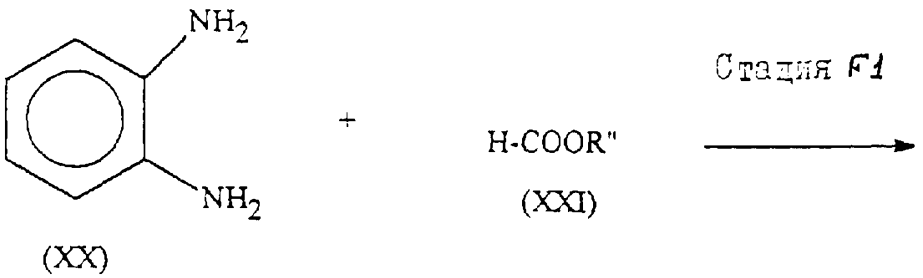
Реакционная Схема *E*

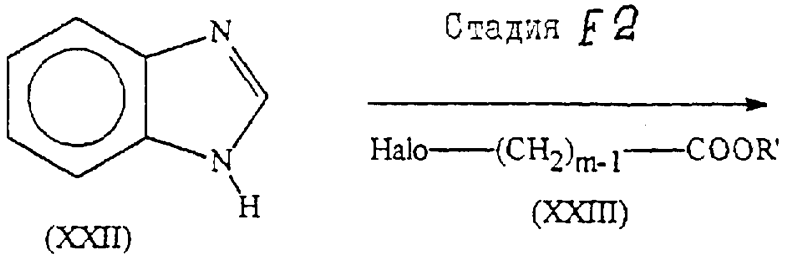


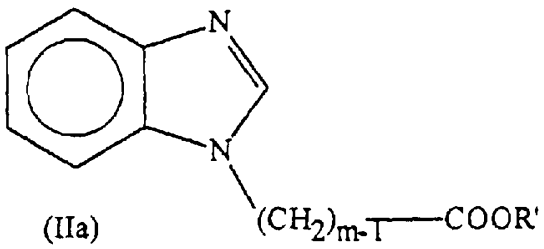
RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Реакционная Схема F



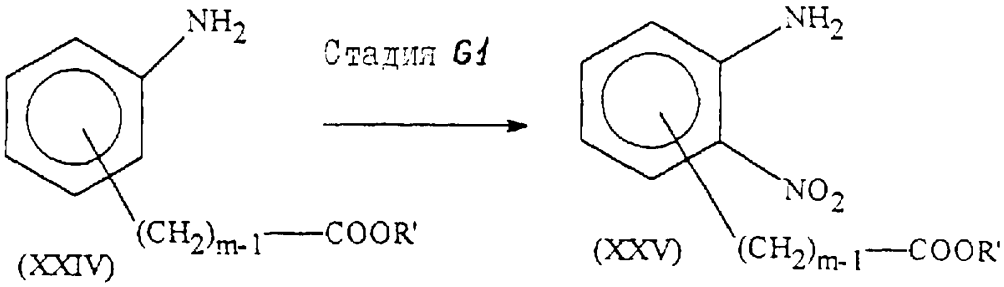


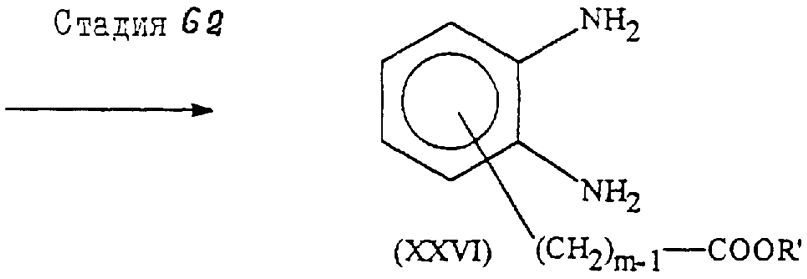


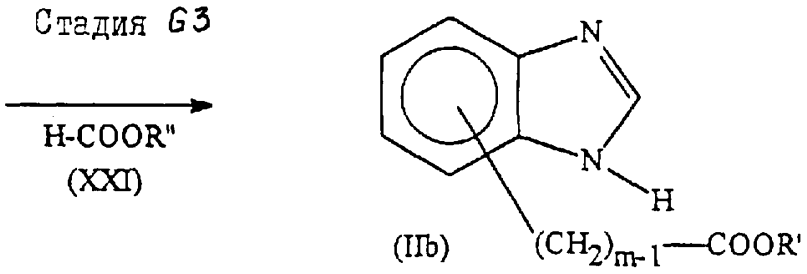
RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Реакционная Схема *G*



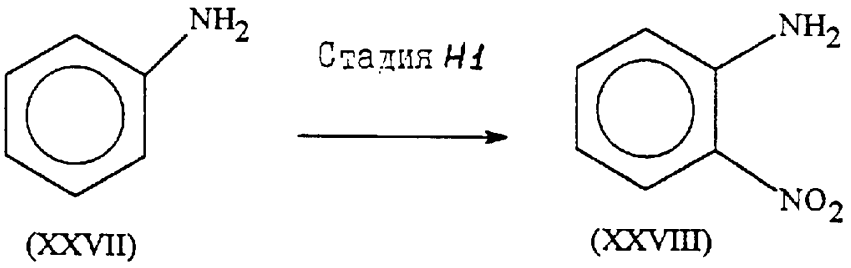




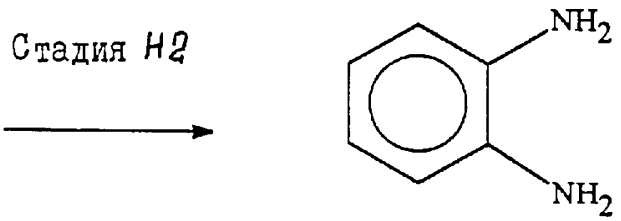
RU 2125048 C1

RU 2125048 C1

Реакционная Схема H



(XXVII) (XXVIII)



(XX)

RU 2125048 C1

RU 2125048 C1