

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **65514 B1**



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(51) Int.Cl.

C 07 D 235/28 (2006.01)

A 61 K 31/415 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 105149  
(22) Заявено на 15.01.2001  
(24) Начало на действие  
на патента от: 14.07.1999

**Приоритетни данни**

(31) 10/200250 (32) 15.07.1998 (33) JP

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 8 на 31.08.2001  
(45) Отпечатано на 31.10.2008  
(46) Публикувано в бюлетин № 10  
на 31.10.2008  
(56) Информационни източници:  
US 5124336

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):  
**TEIJIN LIMITED, 541-0054 OSAKA, 6-7,  
MINAMINOMMACHI 1-CHOME, CHUO-  
KU, OSAKA-SHI (JP)**

(72) Изобретател(и):  
**Yoshiyuki Matsumoto  
Susumu Takeuchi  
Naoki Hase  
Tokyo (JP)**

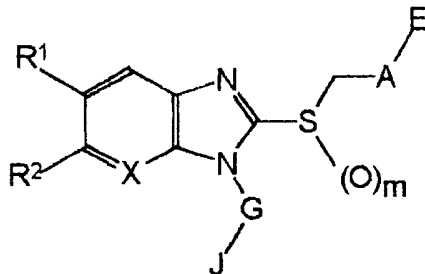
(74) Представител по индустриална  
собственост:  
**Фани Владимирова Божинова,  
1000 София, п.к. 728**

(86) № и дата на PCT заявка:  
PCT/JP1999/003799, 14.07.1999

(87) № и дата на PCT публикация:  
WO2000/003997, 27.01.2000

(54) ТИОБЕНЗИМИДАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Съединенията или техните фармацевтично приемливи соли имат формула



Те инхибират човешка химаза и са клинично приложими профилактични и/или лечебни средства при различни заболявания, в които участва човешката химаза.

15 претенции

**BG 65514 B1**

**(54) ТИОБЕНЗИМИДАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ****Област на техниката**

Изобретението се отнася до тиобензимидазолови производни, представени с формула (I) и по-конкретно до тиобензимидазолови производни, приложими като инхибитори на човешка химазна активност.

**Предшестващо състояние на техниката**

Химаза е една от неутралните протеази, присъстващи в мастоцитни (mast - клетъчни) гранули и се включва в различни биологически процеси, в които мастоцитите взимат участие. Докладвани са например различни ефекти като подпомагане дегранулирането от мастоцити, активиране на интерлевкини-1 бета (IL-1 бета), активиране на матрична протеаза, разграждането на фибронектин и тип IV колаген, подпомагане освобождаването на трансформиращ растежен фактор-бета (TGF-бета), активиране на веществото P и вазоактивния интестинален полипептид (VIP), превръщането на ангиотензин I (Ang I) в Ang II, превръщането на ендотелин и подобни.

Горното показва, че инхибитори на тази химазна активност могат да бъдат надеждни като предпазни и/или лечебни средства за заболявания на дихателни органи като бронхиална астма, възпалителни/алергични болести, например алергичен ринит, атопичен дерматит и уртикария; заболявания на кръвоносните органи, например склерозирани съдови връзки, вътрешносъдова стеноза, смущения на периферното кръвно снабдяване, бъбречна и сърдечна недостатъчност; заболявания на костния/хрущялен метаболизъм като ревматоиден артрит и остеоартрит и подобни.

Като инхибитори на химазната активност са известни триазинови производни (JP (Kokai) 8-208654); хидантоинови производни (JP (Kokai) 9-31061); имидазолинови производни (WO 1996/004248); хиназолинови производни (WO 1997/011941); хетероциклени амидни производни (WO 1996/033974) и подобни. Структурите на тези съединения са обаче съвършено различни от тази на съединенията от настоящото изобретение.

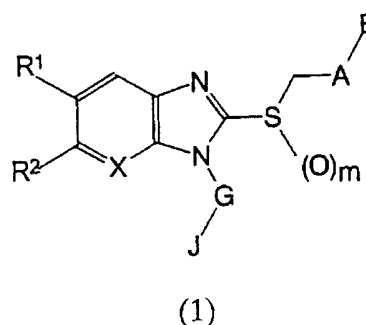
От друга страна, сродни на настоящото изобретение съединения са описани в US 5 124 336. В този патент са дадени тиобензимидазолови производни, които притежават активност на антагонисти на тромбоксановия рецептор. В описанието обаче не е споменато за активността на тези съединения като инхибитори на човешка химаза,

Така предмет на изобретението е разработването на нови съединения, които са силни и клинично приемливи инхибитори на човешка химаза.

**Техническа същност на изобретението**

След интензивна научноизследователска работа за разрешаване на горната задача, заявителите на изобретението са намерили следните 1 до 15 аспекта за осъществяване на изобретението.

1. Тиобензимидазолово производно, представено със следната формула (I):



в която:

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> едновременно или независимо един от друг означават водороден атом, халоген, трихалогенметилова група, циано, хидрокси, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома, или алкокси групи с 1 до 4 въглерода или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> заедно образуват -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- или -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, в които въглеродите могат да са заместени с една или повече алкилови групи, притежаващи 1 до 4 въглерода;

A означава заместена или незаместена линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена ариленова група с 6 до 11 въглерода или заместена или незаместена хетероариленова група, притежаваща 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислородни, азотни и серни атоми в пръстена, в който замес-

тителя представлява халогенен атом, OH, NO<sub>2</sub>, CN, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода (заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка), линейна или разклонена алкилтио група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкилсулфонилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ацилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ациламино група, притежаваща 1 до 6 въглерода, трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенилова група, оксо, или фенокси група, която може да е заместена с един или повече халогенни атоми, и в която заместителите могат независимо да са заместени на едно или повече места в пръстена или в алкиловата група;

Е означава COOR<sup>3</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>, CONHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, тетразолова група, 5-оксо-1,2,4-оксадиазолова група или 5-оксо-1,2,4-тиадиазолова група, в която R<sup>3</sup> означава водород или линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода;

Г означава заместена или незаместена, линейна или разклонена алкилова група притежаваща 1 до 6 въглерода, които могат да са прекъснати с един или повече O, S, SO<sub>2</sub> и NR<sup>3</sup>, в която R<sup>3</sup> има посочените по-горе значения и заместителя представлява халогенен атом, OH, NO<sub>2</sub>, CN, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода (заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка), трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенилова група или оксо група;

m означава цяло число от 0 до 2;

когато m означава 0 и А означава заместена или незаместена линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, тогава J означава заместена или незаместена, линейна, циклена или разклонена алкилова група, притежаваща 3 до 6 въглерода, заместена или незаместена арилова група със 7 до 9 въглерода, заместена арилова група с 10 до 11 въглерода, или заместена пиридилова група или заместен или незаместен фуранил, тиенил, пиримидил, бензофуранил, бензимидазол, или

хинолил, изохинолил, хиноксалил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, индолил бензотиазолил, бензотиенил или бензизоксазолилова група;

5 когато m означава 0 и А означава заместена или незаместена ариленова група, притежаваща 6 до 11 въглерода или е заместена или незаместена хетероариленова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена, тогава J означава заместена или незаместена арилова група с 6 до 11 въглерода или заместена или незаместена хетероарилова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена;

когато m означава 1 или 2, тогава J означава заместена или незаместена, линейна, циклена или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена арилова група с 6 до 11 въглерода или заместена пиридилова група или заместен или незаместен фуранил, тиенил, пиримидил, бензофуранил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, индолил бензотиазолил, бензотиенил или бензизоксазолилова група; в която заместителят представлява халоген, OH, NO<sub>2</sub>, CN, линейна или разклонена алкилова група притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода (заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка), линейна или разклонена алкилтио група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкилсулфонилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ацилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ациламино група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена анилидна група, трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенилова група, оксо група, COOR<sup>3</sup> или фенокси група, която може да е заместена с един или повече халогенни атоми, и в която заместителите могат независимо да са заместени на едно или повече места в пръстена или в алкиловата група и

X означава СН или азотен атом;

или техни медицински приемливи соли (по-надолу назовани като "тиобензимидазолите

производни от изобретението”).

2. Тиобензимидазолони производни съгласно претенция 1, при които в горната формула (1),  $m$  е 0 или техни медицински приемливи соли.

3. Тиобензимидазолони производни съгласно претенция 1, при които в горната формула (1),  $m$  е 1 или техни медицински приемливи соли.

4. Тиобензимидазолони производни съгласно претенция 1, при които в горната формула (1),  $m$  е 2 или техни медицински приемливи соли.

5. Тиобензимидазолони производни съгласно претенция 1, при които в горната формула (1)  $m$  означава 0, А означава заместена или незамястена линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода и J означава заместена или незамястена арилова група със 7 до 9 въглерода, заместена арилова група, притежаваща 10 до 11 въглерода или заместена пиридилова група или заместен или незамястен фуранил, тиенил, пиримидил, бензофуранил, бензимидазоллил, хинолил, изохинолил, хиноксалил, бензоксадиазолил, бензотриадиазолил, индолил бензотиазолил, бензотиенил или бензизоксазолилова група или тяхна медицински приемлива сол.

6. Тиобензимидазолони производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 75, при които в горната формула (1) G означава  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{S}$  или тяхна медицински приемлива сол.

7. Тиобензимидазолони производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 6, при които в горната формула (1)  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  едновременно означават водороден атом, халоген, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома или алкокси групи с 1 до 4 въглерода или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо един от друг означават водороден атом, халоген, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома, алкокси групи с 1 до 4 въглерода, трихалогенметилова група, циано или хидрокси група или тяхна медицински приемлива сол.

8. Тиобензимидазолони производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 7, при които в горната формула (1) E означава  $\text{COOH}$  или тетраолова група или тяхна медицински приемлива сол.

9. Тиобензимидазолони производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 8, при които в горната формула (1) X означава  $\text{CH}$  или тяхна медицински приемлива сол.

10. Тиобензимидазолони производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 9, при които в горната формула (1)

$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  едновременно означават водороден атом, халоген, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома или алкокси групи с 1 до 4 въглерода или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо един от друг означават водороден атом, халоген, трихалогенметилова група, циано или хидрокси група, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома или алкокси групи с 1 до 4 въглерода;

A е етиленова група;

E е  $\text{COOR}^3$  или тетраолова група, където  $\text{R}^3$  е водороден атом;

G е  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$ ;

$m$  е 0;

J е заместен или незамястен бензотиенил или N-метилиндолилова група и

X е  $\text{CH}$ , или тяхна медицински приемлива сол.

11. Тиобензимидазолони производни, съгласно всяка от претенциите от 1 до 10, притежаващи активност за инхибиране на човешка хишаза или тяхна медицински приемлива сол.

12. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва най-малко едно тиобензимидазолово производно съгласно всяка от претенциите от 1 до 11 или негова медицински приемлива сол и фармацевтично приемлив носител.

13. Фармацевтичен състав съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че е предпазно и/или лекуващо средство за заболяване.

14. Предпазно и/или лекуващо средство съгласно претенция 13, характеризиращо се с това, че заболяването е възпалително, алергично, заболяване на дихателните органи или на кръвоносните органи или заболяване на костния/хрущялен метаболизъм.

Горните определения на заместителите в съединенията с формула (1) на изобретението са както следва:

$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  едновременно или независимо един от друг означават водороден атом, халоген, трихалогенметилова група, циано, хидрокси, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома, или алкокси групи с 1 до 4 въглерода или  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  заедно образуват  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , в които въглеродите могат да са

заместени с един или повече алкилови групи, притежаващи 1 до 4 въглерода. Като алкилови групи, съдържащи 1 до 4 въглеродни атома, трябва да се имат предвид метил, етил, (н-изо-)пропилова група и незаместена линейна или разклонена алкиленова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена ариленова група с 6 до 11 въглерода или заместена или незаместена хетероарилена група, притежаваща 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислородни, азотни и серни атоми в пръстена. Като заместена или незаместена линейна или разклонена алкиленова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, трябва да се имат предвид метилена, етилена, (н-изо-)пропиленова група и (н, изо, втор.-, трет.-)бутиленова група и с предпочитание етиленова група. Като заместена или незаместена ариленова група с 6 до 11 въглерода трябва да се имат предвид фениленова, индениленова, нафтиленова група и пр. и с предпочитание фениленова група. Като заместена или незаместена хетероарилена група, притежаваща 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислородни, азотни и серни атоми в пръстена трябва да се имат предвид пиридилена група, фуранилена, тиофениленова, имидазолена, тиазолена, пиримидилена, оксазолена, изоксазолена, бензфениленова, бензимидазолена, хинолиленова, индоленова, бензотиазолена група и подобни и с предпочитание пиридилена, фуранилена и тиофениленова групи.

Нещо повече, като заместител, използван тук, трябва да се спомене халогенен атом, OH, NO<sub>2</sub>, CN, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода, в която заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка, линейна или разклонена алкилтио група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкилсулфонилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ацилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ациламино група, притежаваща 1 до 6 въглерода, трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенилова група или фенокси група, която може да е заместена с един или повече халогенни атоми. Те могат независимо да са заместени на едно

или повече места в пръстена или в алкиленовата група. По-конкретно трябва да се спомене OH, хлор, бром, нитро, метокси, циано, метилендиокси, трифлуорометил, метил, етил, (н-изо-)пропилова група и (н, изо, втор.-, трет.-)бутилова група и подобни.

Като значение за E трябва да се имат предвид COOR<sup>3</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>, CONHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, тетразолова група, 5-оксо-1,2,4-оксадиазолова група или 5-оксо-1,2,4-тиадиазолова група, и с предпочитание COOR<sup>3</sup> или тетразолова група. Като R<sup>3</sup> трябва да се спомене водород или линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода и с предпочитание водороден атом, метил, етил или трет.-бутилова група и като най-предпочитан е водородния атом.

G означава заместена или незаместена, линейна или разклонена алкиленова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, които могат да са прекъснати с един или повече O, S, SO<sub>2</sub> и NR<sup>3</sup>, в която R<sup>3</sup> има посочените по-горе значения и заместителя представлява халогенен атом, OH, NO<sub>2</sub>, CN, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода (заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка), трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенилова група или оксо група. По-конкретно трябва да се имат предвид -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>-CO-NH-, -CO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S или -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>S и подобни и с предпочитание -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO- или -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-.

m означава цяло число от 0 до 2 и с предпочитание 0 или 2.

Когато m означава 0 и A означава заместена или незаместена линейна или разклонена алкиленова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, тогава J означава заместена или незаместена, линейна, циклена или разклонена алкилова група, притежаваща 3 до 6 въглерода, заместена или незаместена арилова група със 7 до 9 въглерода, заместена арилова група с 10 до 11 въглерода, заместена или незаместена хетероарилова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена. Предпочита се заместен арил с 10 до 11 въглерода и заместена или незаместена хетероарилова група с 4 до 10

въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена. Като заместена или незаместена, линейна, циклена или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, трябва да се имат предвид (н-изо-)пропилова група и (н, изо, втор-, трет-)бутилова група, (н, изо, пе, трет-) пентилова група или циклохексилова група.

Като заместена или незаместена арилова група със 7 до 9 въглерода трябва да се спомене иденилова група, а като заместена арилова група, притежаваща 10 до 11 въглерода, трябва да се има предвид нафтилова група. Като заместена или незаместена хетероарилова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена, трябва да се имат предвид пиридилова, фуранилова, тиофенилова, имидазолова, имидазопова, тиазолова, пиримидинова, оксазолова, изоксазолова, бензофуранова, бензимидазолова, хинолинова, изохинолинова, хиноксалинова, бензоксадиазолова, бензотиадиазолова, индолова, N-метилиндолова, бензотиазолова, бензотиофенилова, бензоизоксазолова и подобни, за предпочитане бензотиофенилова или N-метилиндолова.

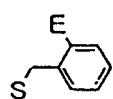
Когато m означава 0 и A означава заместена или незаместена ариленова група, притежаваща 6 до 11 въглерода или e заместена или незаместена хетероариленова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена, тогава J означава заместена или незаместена, линейна, циклена или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена арилова група с 6 до 11 въглерода или заместена или незаместена хетероарилова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена и с предпочитане заместена или незаместена арилова група с 6 до 11 въглерода или заместена или незаместена хетероарилова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена. Като заместена или незаместена арилова група с 6 до 11 въглерода трябва да се има предвид фенилова,

инденилова, нафтилова група и подобни и с предпочитане фенилова или нафтилова група. Като заместена или незаместена, линейна, циклена или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, и като заместена или незаместена хетероарилова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена, трябва да се имат предвид описаните по-горе. Като използвани тук заместители трябва да се имат предвид халоген, OH, NO<sub>2</sub>, CN, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода (заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка), линейна или разклонена алкилтио група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкилсулфонилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ацилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ациламино група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена анилидна група, трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенилова група или фенокси група, която може да е заместена с един или повече халогенни атоми. Те могат независимо да са заместени на едно или повече места в пръстена или в алкиловата група. По-конкретно трябва да се спомене OH, хлор, бром, нитро, метокси, циано, метилендиокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, метил, етил, (н-изо-)пропилова група и (н, изо, втор-, трет-)бутилова група, анилидна група и подобни.

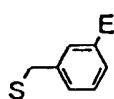
X означава СН или азотен атом, с предпочитане СН група.

Като съединение с формула (1) се предпочитат по-специално описаните в таблици от 1 до 40. Най-предпочитани от тях са съединенията с номера 37, 50, 63, 64, 65, 84, 115, 117, 119, 121, 123, 130, 143, 147, 168, 174, 256, 264, 272, 311, 319, 320, 321, 324, 349, 352, 354, 355, 358, 364, 380, 392, 395, 398, 401, 402, 444, 455, 459, 460, 506, 863, 866 и 869.

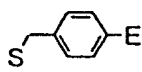
A1 до A21 и J1 до J85, описани в таблици 1 до 40 са групите, показани по-долу, в които E и G имат посочените по-горе значения.



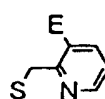
A1



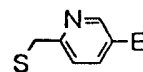
A2



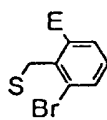
A3



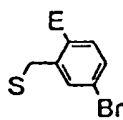
A4



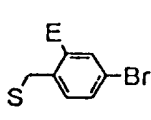
A5



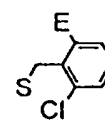
A6



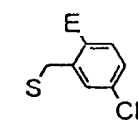
A7



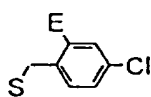
A8



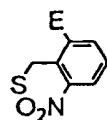
A9



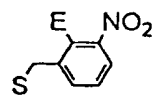
A10



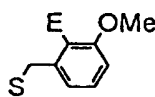
A11



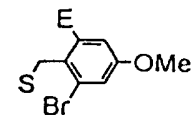
A12



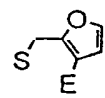
A13



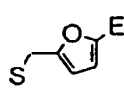
A14



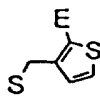
A15



A16



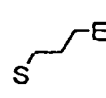
A17



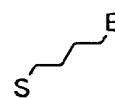
A18



A19

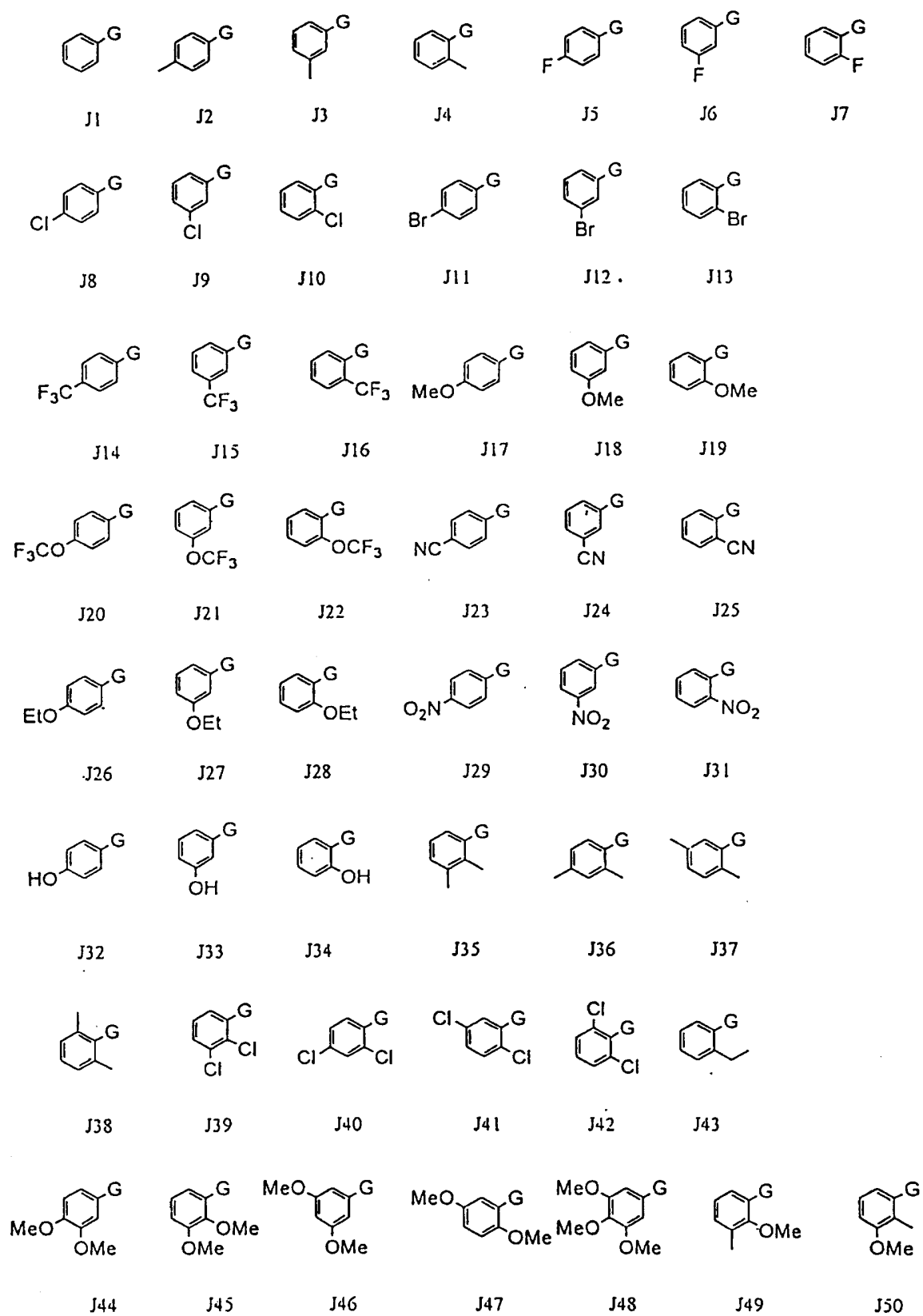


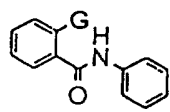
A20



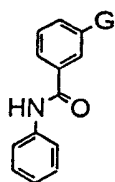
A21

## 65514 B1

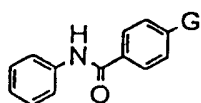




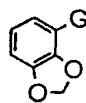
J51



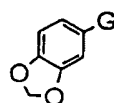
J52



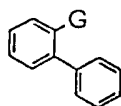
J53



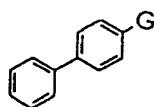
J54



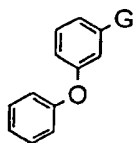
J55



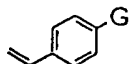
J56



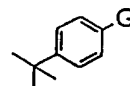
J57



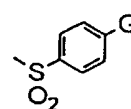
J58



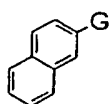
J59



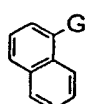
J60



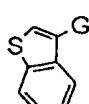
J61



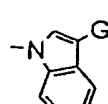
J62



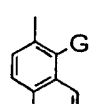
J63



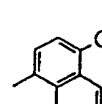
J64



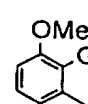
J65



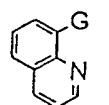
J66



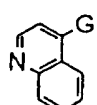
J67



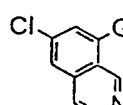
J68



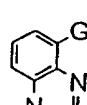
J69



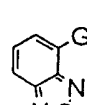
J70



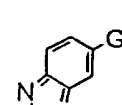
J71



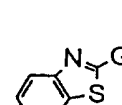
J72



J73



J74



J75



J76



J77



J78



J79



J80



J81



J82



J83



J84



J85

Table 1

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

## 65514 B1

Table 2

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
26	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J26	0	CH
27	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J27	0	CH
28	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J28	0	CH
29	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J29	0	CH
30	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J30	0	CH
31	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J31	0	CH
32	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J32	0	CH
33	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J33	0	CH
34	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J34	0	CH
35	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
36	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J36	0	CH
37	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
38	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J38	0	CH
39	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
40	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J40	0	CH
41	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	0	CH
42	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J42	0	CH
43	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J43	0	CH
44	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J44	0	CH
45	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	0	CH
46	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J46	0	CH
47	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	0	CH
48	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J48	0	CH
49	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J49	0	CH
50	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH

Table 3

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
51	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J51	0	CH
52	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J52	0	CH
53	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J53	0	CH
54	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J54	0	CH
55	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J55	0	CH
56	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J56	0	CH
57	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J57	0	CH
58	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J58	0	CH
59	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J59	0	CH
60	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J60	0	CH
61	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J61	0	CH
62	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J62	0	CH
63	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
64	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
65	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
66	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J66	0	CH
67	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
68	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J68	0	CH
69	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J69	0	CH
70	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J70	0	CH
71	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
72	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J72	0	CH
73	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J73	0	CH
74	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J74	0	CH
75	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J75	0	CH

Table 4

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
76	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J76	0	CH
77	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J77	0	CH
78	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J78	0	CH
79	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J79	0	CH
80	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J80	0	CH
81	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
82	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J2	0	CH
83	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J3	0	CH
84	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	0	CH
85	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J5	0	CH
86	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J6	0	CH
87	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J7	0	CH
88	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J8	0	CH
89	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J9	0	CH
90	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	0	CH
91	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J11	0	CH
92	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J12	0	CH
93	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J13	0	CH
94	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J14	0	CH
95	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J15	0	CH
96	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J16	0	CH
97	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J17	0	CH
98	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	0	CH
99	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J19	0	CH
100	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J20	0	CH

Table 5

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
101	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	0	CH
102	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J22	0	CH
103	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J23	0	CH
104	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J24	0	CH
105	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J25	0	CH
106	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J26	0	CH
107	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J27	0	CH
108	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J28	0	CH
109	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J29	0	CH
110	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J30	0	CH
111	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J31	0	CH
112	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J32	0	CH
113	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J33	0	CH
114	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J34	0	CH
115	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
116	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J36	0	CH
117	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
118	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J38	0	CH
119	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
120	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J40	0	CH
121	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J41	0	CH
122	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J42	0	CH
123	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J43	0	CH
124	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J44	0	CH
125	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J45	0	CH

Table 6

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
126	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J46	0	CH
127	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J47	0	CH
128	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J48	0	CH
129	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J49	0	CH
130	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
131	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J51	0	CH
132	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J52	0	CH
133	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J53	0	CH
134	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J54	0	CH
135	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J55	0	CH
136	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J56	0	CH
137	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J57	0	CH
138	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J58	0	CH
139	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J59	0	CH
140	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J60	0	CH
141	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J61	0	CH
142	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J62	0	CH
143	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
144	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
145	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
146	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J66	0	CH
147	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
148	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J68	0	CH
149	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J69	0	CH
150	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J70	0	CH

Table 7

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
151	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
152	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J72	0	CH
153	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J73	0	CH
154	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J74	0	CH
155	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J75	0	CH
156	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J76	0	CH
157	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J77	0	CH
158	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J78	0	CH
159	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J79	0	CH
160	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J80	0	CH
161	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
162	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	0	CH
163	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	0	CH
164	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	0	CH
165	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	0	CH
166	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J28	0	CH
167	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
168	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
169	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
170	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J43	0	CH
171	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J46	0	CH
172	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
173	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J54	0	CH
174	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
175	Cl	Cl	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH

Table 8

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
176	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
177	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J66	0	CH
178	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
179	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
180	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
181	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	0	CH
182	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	0	CH
183	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	0	CH
184	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	0	CH
185	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J28	0	CH
186	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
187	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
188	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
189	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J43	0	CH
190	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J46	0	CH
191	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
192	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J54	0	CH
193	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
194	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
195	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
196	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J66	0	CH
197	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
198	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
199	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
200	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	0	CH

Table 9

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
201	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	0	CH
202	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	0	CH
203	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	0	CH
204	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J28	0	CH
205	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
206	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
207	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
208	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J43	0	CH
209	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J46	0	CH
210	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
211	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J54	0	CH
212	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
213	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
214	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
215	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J66	0	CH
216	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
217	-OCH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
218	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
219	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	0	CH
220	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	0	CH
221	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	0	CH
222	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
223	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
224	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
225	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH

Table 10

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
226	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
227	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
228	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
229	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
230	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
231	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
232	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	0	CH
233	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	0	CH
234	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	0	CH
235	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
236	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
237	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
238	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
239	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
240	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
241	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
242	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
243	OMe	OMe	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
244	F	F	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
245	F	F	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
246	F	F	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
247	F	F	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
248	F	F	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
249	F	F	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
250	F	F	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH

Table 11

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
251	F	F	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
252	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	N
253	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	N
254	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	N
255	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	N
256	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	N
257	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
258	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
259	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	N
260	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
261	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
262	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
263	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
264	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
265	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
266	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
267	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
268	OMe	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
269	OMe	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
270	OMe	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
271	OMe	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
272	OMe	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
273	OMe	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
274	OMe	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
275	OMe	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH

Table 12

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
276	OEt	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
277	OEt	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
278	OEt	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
279	CF <sub>3</sub>	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
280	CF <sub>3</sub>	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
281	CF <sub>3</sub>	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
282	CN	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
283	CN	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
284	CN	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
285	Cl	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	N
286	Cl	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
287	Cl	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
288	Me	Me	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
289	Me	Me	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
290	Me	Me	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
291	Me	Me	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
292	Me	Me	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
293	Me	Me	A2	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
294	Me	Me	A2	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
295	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
296	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
297	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
298	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
299	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
300	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH

Table 13

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
301	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
302	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
303	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
304	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
305	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
306	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
307	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
308	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
309	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
310	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
311	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
312	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
313	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
314	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
315	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
316	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
317	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
318	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
319	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
320	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
321	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
322	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
323	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
324	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
325	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH

Table 14

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
326	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
327	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	N
328	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	N
329	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	N
330	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
331	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
332	Me	Me	A5	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
333	Me	Me	A5	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
334	Me	Me	A6	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
335	Me	Me	A6	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
336	Me	Me	A7	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
337	Me	Me	A7	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
338	Me	Me	A8	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
339	Me	Me	A8	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
340	Me	Me	A9	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
341	Me	Me	A9	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
342	Me	Me	A10	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
343	Me	Me	A10	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
344	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
345	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
346	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
347	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
348	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
349	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
350	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH

Table 15

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
351	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
352	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
353	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
354	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
355	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
356	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
357	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
358	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
359	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
360	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
361	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	N
362	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	N
363	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	N
364	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	N
365	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
366	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
367	Me	Me	A12	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
368	Me	Me	A12	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
369	Me	Me	A13	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
370	Me	Me	A13	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
371	Me	Me	A14	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
372	Me	Me	A14	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
373	Me	Me	A15	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
374	Me	Me	A15	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
375	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH

Table 16

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
376	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
377	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
378	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
379	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
380	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
381	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
382	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
383	H	H	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
384	H	H	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
385	H	H	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
386	H	H	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
387	H	H	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
388	H	H	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
389	Me	Me	A17	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
390	Me	Me	A17	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
391	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
392	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
393	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
394	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
395	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
396	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
397	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
398	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
399	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
400	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH

Table 17

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
401	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
402	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
403	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
404	Cl	Cl	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
405	Cl	Cl	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
406	Cl	Cl	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
407	Cl	Cl	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
408	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	N
409	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	N
410	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	N
411	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
412	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
413	Me	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
414	Me	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
415	Me	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
416	Me	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
417	Me	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
418	OMe	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
419	OMe	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
420	OMe	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
421	OMe	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
422	OMe	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
423	OEt	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
424	OEt	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
425	OEt	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH

Table 18

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
426	CF <sub>3</sub>	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
427	CF <sub>3</sub>	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
428	CF <sub>3</sub>	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
429	CN	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
430	CN	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
431	CN	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
432	F	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
433	F	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
434	F	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
435	Cl	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	N
436	Cl	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
437	Cl	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
438	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	N
439	Me	Me	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
440	Me	Me	A19	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
441	Me	Me	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
442	Me	Me	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
443	Me	Me	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
444	Me	Me	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
445	Me	Me	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
446	Me	Me	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
447	H	H	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
448	H	H	A19	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
449	H	H	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
450	H	H	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH

Table 19

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
451	H	H	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
452	H	H	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
453	H	H	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
454	H	H	A19	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
455	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
456	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
457	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
458	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
459	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
460	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
461	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
462	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
463	Cl	Cl	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
464	Cl	Cl	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
465	Cl	Cl	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
466	Cl	Cl	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
467	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
468	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
469	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	N
470	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	N
471	Me	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
472	Me	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
473	Me	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
474	Me	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
475	OMe	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH

Table 20

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
476	OMe	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
477	OMe	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
478	OMe	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
479	OEt	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
480	OEt	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
481	OEt	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
482	OEt	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
483	F	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
484	F	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
485	F	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
486	F	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
487	CF3	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
488	CF3	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
489	CF3	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
490	CF3	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
491	CN	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
492	CN	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
493	CN	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
494	CN	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
495	Cl	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
496	Cl	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
497	Cl	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	N
498	Cl	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	N
499	H	H	A21	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
500	H	H	A21	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH

Table 21

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
501	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
502	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
503	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
504	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
505	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J62	0	CH
506	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
507	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
508	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
509	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
510	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
511	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
512	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
513	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J62	0	CH
514	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
515	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
516	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
517	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
518	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
519	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
520	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
521	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
522	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
523	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
524	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
525	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J64	0	CH

Table 22

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
526	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
527	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
528	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
529	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
530	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
531	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
532	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
533	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
534	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
535	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
536	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
537	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
538	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
539	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
540	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
541	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
542	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
543	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
544	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
545	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
546	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
547	Me	Me	A1	COOH	CO	J1	0	CH
548	Me	Me	A1	COOH	CO	J63	0	CH
549	H	H	A1	COOH	CO	J1	0	CH
550	H	H	A1	COOH	CO	J63	0	CH

Table 23

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
551	Me	Me	A4	COOH	CO	J1	0	CH
552	Me	Me	A4	COOH	CO	J63	0	CH
553	H	H	A4	COOH	CO	J1	0	CH
554	H	H	A4	COOH	CO	J63	0	CH
555	H	H	A11	COOH	CO	J1	0	CH
556	H	H	A11	COOH	CO	J63	0	CH
557	H	H	A18	COOH	CO	J1	0	CH
558	H	H	A18	COOH	CO	J63	0	CH
559	H	H	A20	COOH	CO	J1	0	CH
560	H	H	A20	COOH	CO	J63	0	CH
561	Me	Me	A1	COOH	SO <sub>2</sub>	J1	0	CH
562	Me	Me	A1	COOH	SO <sub>2</sub>	J63	0	CH
563	H	H	A1	COOH	SO <sub>2</sub>	J1	0	CH
564	H	H	A1	COOH	SO <sub>2</sub>	J63	0	CH
565	H	H	A4	COOH	SO <sub>2</sub>	J1	0	CH
566	H	H	A4	COOH	SO <sub>2</sub>	J63	0	CH
567	H	H	A11	COOH	SO <sub>2</sub>	J1	0	CH
568	H	H	A11	COOH	SO <sub>2</sub>	J63	0	CH
569	H	H	A18	COOH	SO <sub>2</sub>	J1	0	CH
570	H	H	A18	COOH	SO <sub>2</sub>	J63	0	CH
571	H	H	A20	COOH	SO <sub>2</sub>	J1	0	CH
572	H	H	A20	COOH	SO <sub>2</sub>	J63	0	CH
573	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J1	0	CH
574	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J2	0	CH
575	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J3	0	CH

Table 24

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
576	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J4	0	CH
577	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J5	0	CH
578	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J6	0	CH
579	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J7	0	CH
580	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J8	0	CH
581	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J9	0	CH
582	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J10	0	CH
583	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J11	0	CH
584	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J12	0	CH
585	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J13	0	CH
586	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J17	0	CH
587	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J18	0	CH
588	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J19	0	CH
589	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J23	0	CH
590	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J24	0	CH
591	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J25	0	CH
592	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J36	0	CH
593	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J47	0	CH
594	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J57	0	CH
595	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J62	0	CH
596	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J1	0	CH
597	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J2	0	CH
598	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J3	0	CH
599	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J4	0	CH
600	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J5	0	CH

Table 25

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
601	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J6	0	CH
602	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J7	0	CH
603	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J8	0	CH
604	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J9	0	CH
605	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J10	0	CH
606	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J11	0	CH
607	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J12	0	CH
608	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J13	0	CH
609	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J17	0	CH
610	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J18	0	CH
611	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J19	0	CH
612	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J23	0	CH
613	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J24	0	CH
614	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J25	0	CH
615	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J36	0	CH
616	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J47	0	CH
617	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J57	0	CH
618	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CO	J62	0	CH
619	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J1	0	CH
620	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J2	0	CH
621	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J3	0	CH
622	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J4	0	CH
623	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J5	0	CH
624	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J6	0	CH
625	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J7	0	CH

Table 26

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
626	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J8	0	CH
627	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J9	0	CH
628	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J10	0	CH
629	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J11	0	CH
630	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J12	0	CH
631	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J13	0	CH
632	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J14	0	CH
633	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J15	0	CH
634	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J16	0	CH
635	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J17	0	CH
636	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J18	0	CH
637	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J19	0	CH
638	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J20	0	CH
639	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J21	0	CH
640	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J22	0	CH
641	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J23	0	CH
642	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J24	0	CH
643	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J25	0	CH
644	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J26	0	CH
645	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J27	0	CH
646	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J28	0	CH
647	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J29	0	CH
648	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J30	0	CH
649	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J31	0	CH
650	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J32	0	CH

Table 27

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
651	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J33	0	CH
652	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J34	0	CH
653	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J35	0	CH
654	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J37	0	CH
655	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J39	0	CH
656	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J62	0	CH
657	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J63	0	CH
658	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J1	0	CH
659	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J2	0	CH
660	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J3	0	CH
661	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J4	0	CH
662	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J5	0	CH
663	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J6	0	CH
664	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J7	0	CH
665	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J8	0	CH
666	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J9	0	CH
667	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J10	0	CH
668	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J11	0	CH
669	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J12	0	CH
670	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J13	0	CH
671	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J14	0	CH
672	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J15	0	CH
673	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J16	0	CH
674	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J17	0	CH
675	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J18	0	CH

Table 28

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
676	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J19	0	CH
677	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J20	0	CH
678	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J21	0	CH
679	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J22	0	CH
680	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J23	0	CH
681	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J24	0	CH
682	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J25	0	CH
683	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J26	0	CH
684	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J27	0	CH
685	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J28	0	CH
686	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J29	0	CH
687	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J30	0	CH
688	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J31	0	CH
689	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J32	0	CH
690	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J33	0	CH
691	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J34	0	CH
692	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J35	0	CH
693	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J37	0	CH
694	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J39	0	CH
695	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J62	0	CH
696	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CONH	J63	0	CH
697	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J1	0	CH
698	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J2	0	CH
699	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J3	0	CH
700	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J4	0	CH

Table 29

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
701	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J5	0	CH
702	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J6	0	CH
703	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J7	0	CH
704	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J8	0	CH
705	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J9	0	CH
706	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J10	0	CH
707	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J11	0	CH
708	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J12	0	CH
709	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J13	0	CH
710	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J14	0	CH
711	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J15	0	CH
712	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J16	0	CH
713	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J17	0	CH
714	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J18	0	CH
715	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J19	0	CH
716	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J20	0	CH
717	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J21	0	CH
718	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J22	0	CH
719	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J23	0	CH
720	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J24	0	CH
721	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J25	0	CH
722	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J26	0	CH
723	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J27	0	CH
724	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J28	0	CH
725	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J29	0	CH

Table 30

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
726	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J30	0	CH
727	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J31	0	CH
728	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J32	0	CH
729	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J33	0	CH
730	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J34	0	CH
731	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J35	0	CH
732	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J37	0	CH
733	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J39	0	CH
734	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J62	0	CH
735	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J63	0	CH
736	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J1	0	CH
737	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J2	0	CH
738	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J3	0	CH
739	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J4	0	CH
740	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J5	0	CH
741	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J6	0	CH
742	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J7	0	CH
743	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J8	0	CH
744	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J9	0	CH
745	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J10	0	CH
746	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J11	0	CH
747	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J12	0	CH
748	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J13	0	CH
749	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J14	0	CH
750	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J15	0	CH

Table 31

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
751	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J15	0	CH
752	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J16	0	CH
753	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J17	0	CH
754	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J18	0	CH
755	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J19	0	CH
756	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J20	0	CH
757	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J21	0	CH
758	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J22	0	CH
759	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J23	0	CH
760	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J24	0	CH
761	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J25	0	CH
762	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J26	0	CH
763	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J27	0	CH
764	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J28	0	CH
765	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J29	0	CH
766	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J30	0	CH
767	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J31	0	CH
768	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J32	0	CH
769	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J33	0	CH
770	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J34	0	CH
771	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J35	0	CH
772	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J37	0	CH
773	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J39	0	CH
774	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J62	0	CH
775	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	J63	0	CH

Table 32

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
776	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J1	0	CH
777	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J2	0	CH
778	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J3	0	CH
779	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J4	0	CH
780	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J8	0	CH
781	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J9	0	CH
782	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J10	0	CH
783	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J1	0	CH
784	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J2	0	CH
785	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J3	0	CH
786	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J4	0	CH
787	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J8	0	CH
788	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J9	0	CH
789	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> S	J10	0	CH
790	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J1	0	CH
791	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J2	0	CH
792	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J3	0	CH
793	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J4	0	CH
794	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J8	0	CH
795	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J9	0	CH
796	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J10	0	CH
797	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J1	0	CH
798	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J2	0	CH
799	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J3	0	CH
800	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J4	0	CH

Table 33

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
801	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J8	0	CH
802	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J9	0	CH
803	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J10	0	CH
804	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J81	0	CH
805	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J82	0	CH
806	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J83	0	CH
807	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J84	0	CH
808	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J85	0	CH
809	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J81	0	CH
810	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J82	0	CH
811	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J83	0	CH
812	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J84	0	CH
813	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J85	0	CH
814	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	1	CH
815	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	1	CH
816	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
817	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
818	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
819	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH
820	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	1	CH
821	Me	Me	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	1	CH
822	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
823	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
824	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
825	H	H	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH

Table 34

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
826	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	1	CH
827	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	1	CH
828	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
829	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
830	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
831	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH
832	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	1	CH
833	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	1	CH
834	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
835	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
836	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
837	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH
838	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	1	CH
839	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	1	CH
840	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
841	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
842	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
843	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH
844	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	1	CH
845	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	1	CH
846	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
847	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
848	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
849	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH
850	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	1	CH

Table 35

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
851	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	1	CH
852	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
853	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
854	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
855	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH
856	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	1	CH
857	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	1	CH
858	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	2	CH
859	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	2	CH
860	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
861	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	2	CH
862	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	2	CH
863	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
864	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
865	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
866	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
867	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	2	CH
868	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	2	CH
869	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
870	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
871	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
872	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
873	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	2	CH
874	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	2	CH
875	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH

Table 36

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
876	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
877	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
878	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	N
879	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	2	N
880	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	2	N
881	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	N
882	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	N
883	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	N
884	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
885	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
886	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
887	Me	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
888	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
889	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
890	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
891	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
892	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
893	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
894	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
895	Me	Me	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
896	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
897	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
898	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
899	Cl	Cl	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
900	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	N

Table 37

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
901	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	N
902	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	N
903	H	H	A4	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	N
904	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
905	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
906	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
907	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
908	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
909	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
910	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
911	Me	Me	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
912	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
913	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
914	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
915	Cl	Cl	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
916	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	N
917	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	N
918	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	N
919	H	H	A11	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	N
920	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
921	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
922	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
923	Me	Me	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
924	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
925	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH

Table 38

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
926	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
927	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
928	Cl	Cl	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
929	Cl	Cl	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
930	Cl	Cl	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
931	Cl	Cl	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
932	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	N
933	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	N
934	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	N
935	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	N
936	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
937	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
938	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
939	Me	Me	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
940	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
941	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
942	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
943	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
944	Cl	Cl	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	CH
945	Cl	Cl	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH
946	Cl	Cl	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	CH
947	Cl	Cl	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	CH
948	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	2	N
949	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	N
950	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	2	N

Table 39

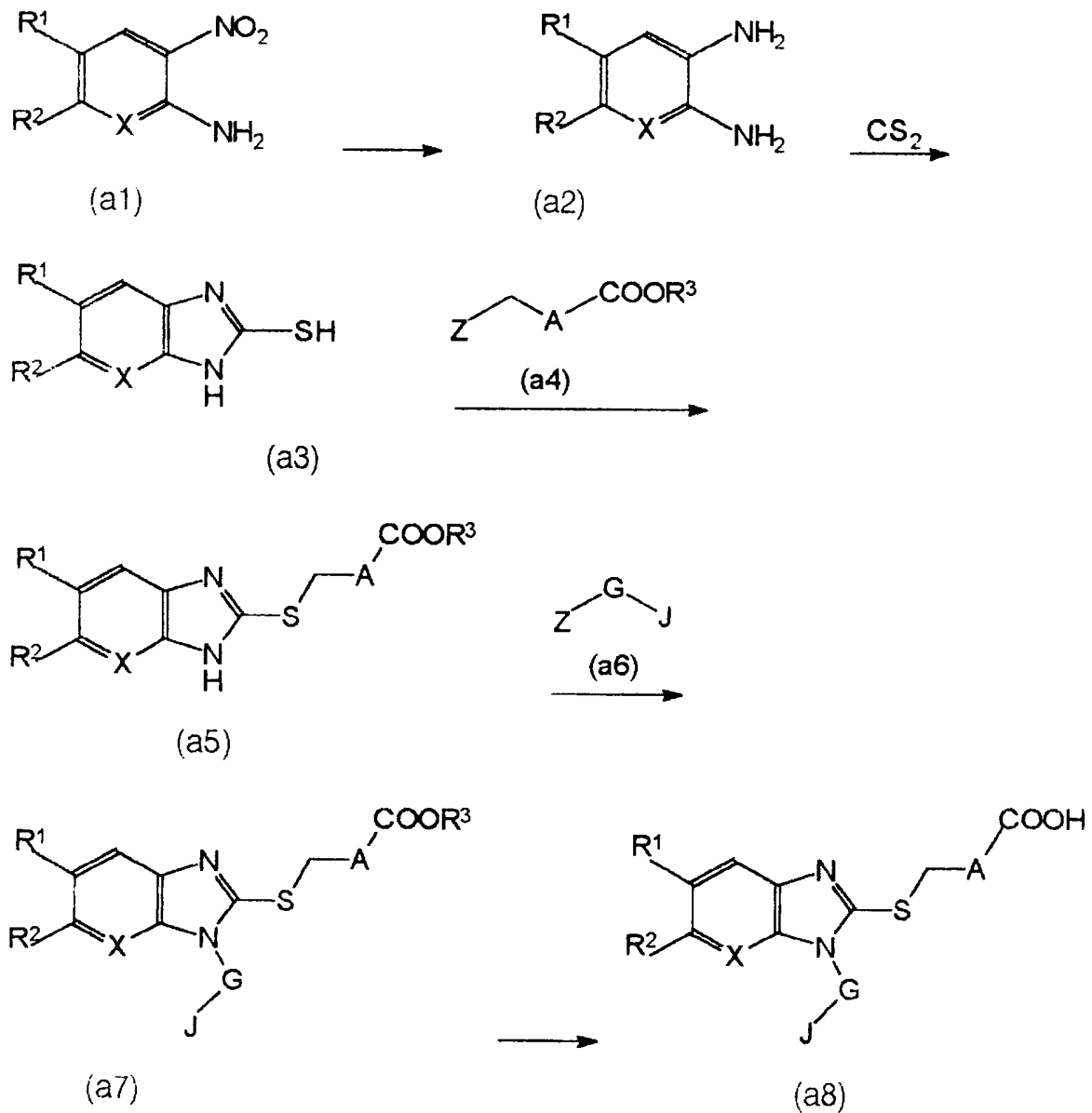
Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
951	H	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	2	N
952	Me	Me	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
953	Me	Me	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
954	Me	Me	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
955	Me	Me	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
956	H	H	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
957	H	H	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
958	H	H	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
959	H	H	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
960	Cl	Cl	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
961	Cl	Cl	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
962	Cl	Cl	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
963	Cl	Cl	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
964	H	H	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	N
965	H	H	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	N
966	H	H	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
967	H	H	A1	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
968	H	H	A4	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
969	H	H	A4	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
970	H	H	A4	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
971	H	H	A4	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
972	H	H	A18	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
973	H	H	A18	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
974	H	H	A18	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
975	H	H	A18	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH

Table 40

Compound No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
976	Me	Me	A19	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
977	Me	Me	A19	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
978	Me	Me	A19	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
979	Me	Me	A19	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
980	H	H	A19	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
981	H	H	A19	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
982	H	H	A19	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
983	H	H	A19	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
984	Me	Me	A20	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
985	Me	Me	A20	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
986	Me	Me	A20	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
987	Me	Me	A20	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
988	H	H	A20	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
989	H	H	A20	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
990	H	H	A20	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
991	H	H	A20	tetrazol	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH

Тиобензимидазолите производни (1) от изобретението, в които E означава COOH и m означава 0, могат да се получат по синтетичен

метод (A) или (B), показани по-долу:  
Синтетичен метод (A)



в които Z означава халоген, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, G, J и X имат посочените по-горе значения.

Така нитрогрупата на 2-нитроанилиновото производно (a1) се редуцира, за да даде ортофенилендиамин (a2). CS<sub>2</sub> взаимодейства с този диамин, за да даде съединение (a3), с което халоген естерното производно (a4) взаимодейства, за да се получи (a5). Халогеновото производно (a6) взаимодейства с него, за да даде (a7), което се хидролизира, за да се добие бензимидазолово производно (a8) от изобретението.

Редуциране на нитрогрупата може да се проведе при стандартни условия за каталитично редуциране. Например редуцията се провежда във водороден газ в присъствието на катализатор като паладий върху въглен при температура от стайна до 100°C. Алтернативно може да се използва и редуциране с цинк или калай при кисели условия или чрез метод при използване на цинков прах при неутрални или алкални условия.

Взаимодействието на ортофенилендиами-

40

45

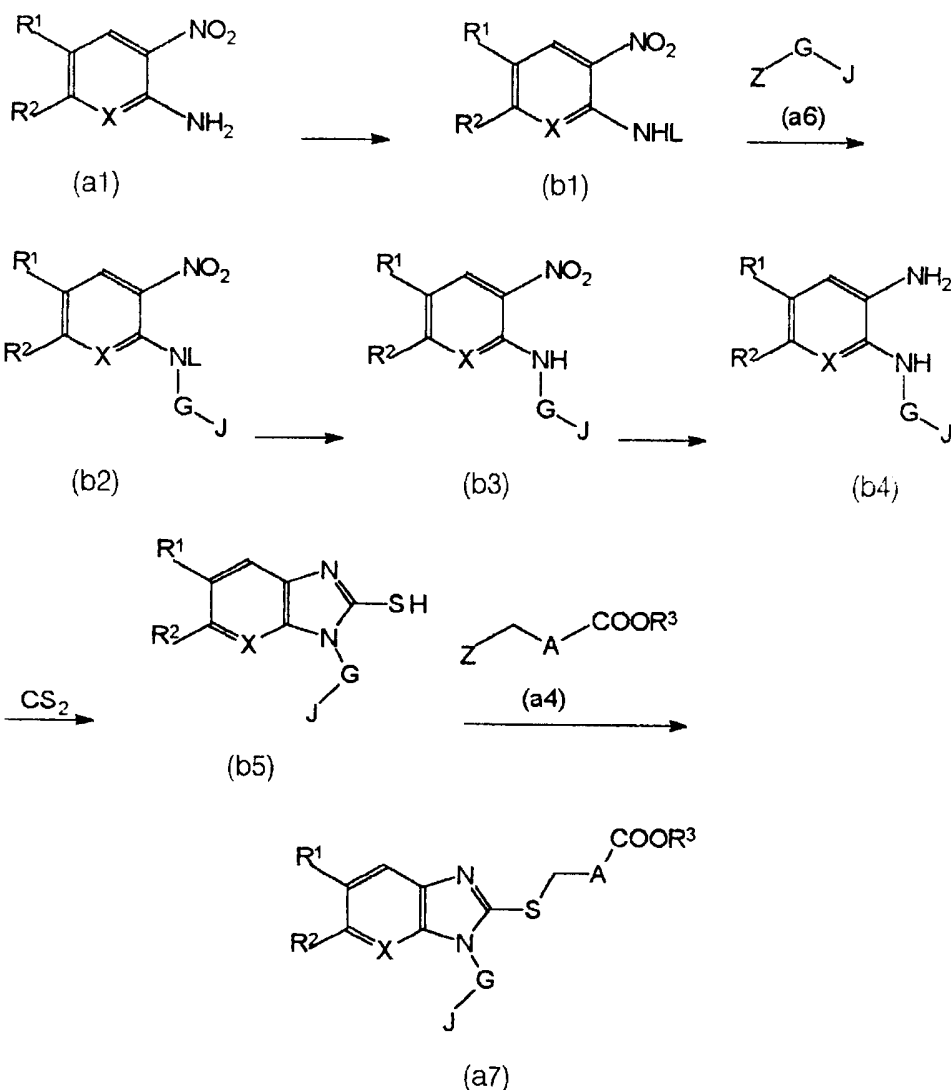
50

50

новото производно (a2) с  $CS_2$  може да се проведе при използване например на метода, описан в J. Org. Chem., 19: 631 - 637, 1954 или J. Med. Chem., 39: 1175 - 1187, 1993 (в етанолов разтвор).

Взаимодействието на тиобензимидазол (a3) и халоген естер (a4) може да се проведе съгласно условията на обичайното S-алкилиране, например в присъствието на база като NaH,  $Et_3N$ , NaOH или  $K_2CO_3$  при температура от 0 до  $200^\circ C$  и бъркане.

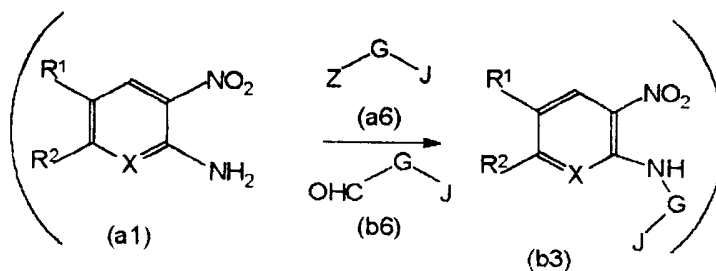
Взаимодействието на тиобензимидазола



(a5) и халогеновото производно (a6) може да се проведе съгласно условията на обичайното N-алкилиране или N-ацилиране, например в присъствието на база като NaH,  $Et_3N$ , NaOH или  $K_2CO_3$  при температура от 0 до  $200^\circ C$  и бъркане.

Като реакция за елиминирание на защитната карбоксилна група  $R^3$  се използва с предпочитание метод на хидролизиране в присъствие на литиев хидроксид или киселина като трифлуoroacetна киселина.

Синтетичен метод (B)



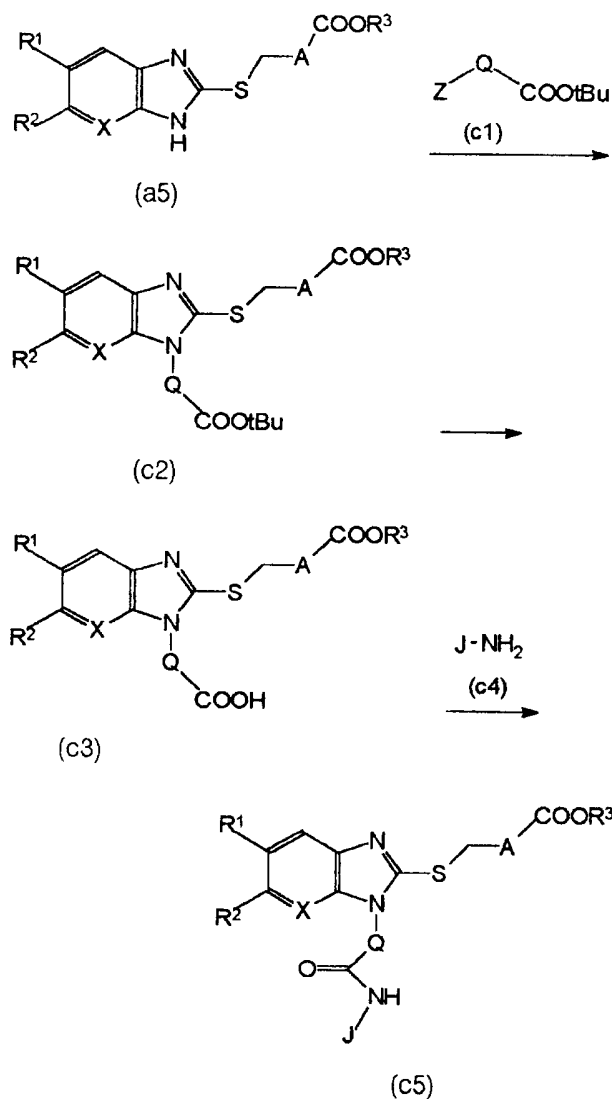
Така аминогрупата на 2-нитроанилиновото производно (a1) може да се защити с L, за да даде (b1). Халоген производното (a6) взаимодейства с него, за да се получи (b2), от което се премахва защитата, за да даде (b3). Нитрогрупата на (b3) се редуцира, за да се получи ортофенилиндиаминовото производно (b4). С него реагира CS<sub>2</sub>, за да даде съединението (b5), с което взаимодейства халоген естерното производно (a4), за да даде (a7), което може да се хидролизира, за да се добие бензимидазолово производно от изобретението. Алтернативно е възможно също така да се получи съединението (b3) директно чрез 2-нитроанилиновото производно (a1), така, както е незащитено, да взаимодейства с халогеновото производно (a6) или с алдехидното производно (b6).

Като защитна група L може да се има пред-

вид трифлуороцетна ацетилна група, ацетилна група, трет.-бутоксикарбонилна група, бензилна група и подобни. Реакцията на 2-нитроанилиновото производно (a1) и алдехидното производно (b6) може да се проведе съгласно условията на обичайното редуktivно аминиране, като се използва редуциращо средство като комплексно водородно съединение, например LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, NaB<sub>3</sub>CN, NaBH(OAc)<sub>3</sub> и т.н. или диборов хидрид в разтворител като етанол, метанол или дихлорометан при температура от 0 до 200°C. Другите реакционни условия са същите, както при синтетичен метод (A).

Тиобензимидазолово производно (1) от изобретението, в което E означава COOH, m = 0 и G е амидна връзка може да се получи чрез синтетичен метод (C), показан по-долу:

Синтетичен метод (C)



в която Q означава метилова група, феноленова група и т.н. и Z означава халоген, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, J и X имат посочените по-горе значения при условия, че R<sup>3</sup> е защитна група като етилова, метилова и т.н., неактивна в киселина.

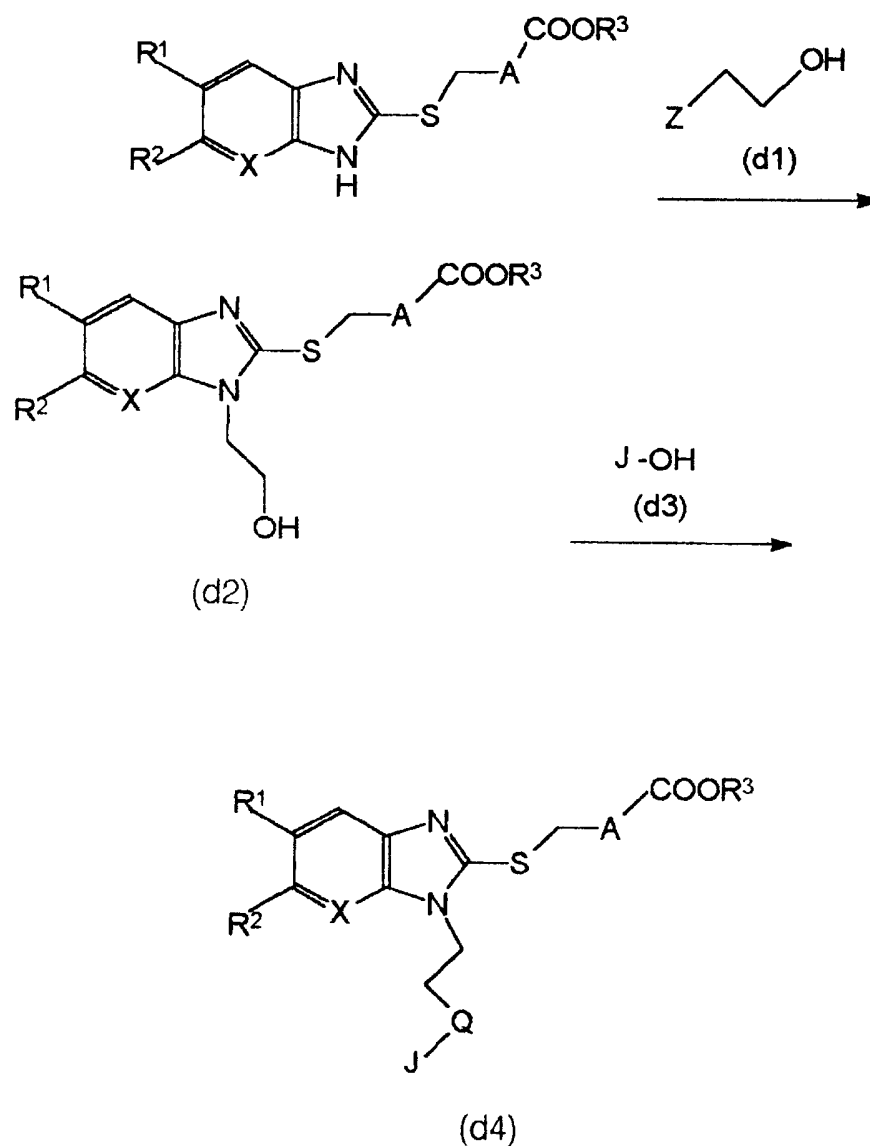
Така трет.-бутилово естерно халогеново производно (с1) взаимодейства с тиобензимидазолото съединение (а5), за да се получи съединението (с2), което се подлага на хидролиза при кисели условия, за да даде (с3). Аминопроизводно (с4) взаимодейства с него, за да даде (с5), което се подлага на хидролиза, за да се получи бензимидазолото производно от изобретението.

Кондензационното амидиране може да се проведе чрез обичайни методи като се използва

кондензационно средство. Като кондензационно средство може да се споменат DCC, DIPC, EDC = WSCI, WSCI-HCl, BOP, DPPA и т. н., които могат да се използват самостоятелно или в комбинация с HONSu, HOBT, HOObt и т.н. Реакцията може да се проведе в подходящ разтворител като тетраhydroфуран, хлороформ, трет.-бутанол и т.н. при температура от 0 до 200°C. Другите реакционни условия са същите, както при синтетичен метод (А).

Тиобензимидазолото производно (1) от изобретението, в което E означава COOH, m = 0 и G е етерна връзка може да се получи чрез синтетичен метод (D), показан по-долу:

Синтетичен метод (D)



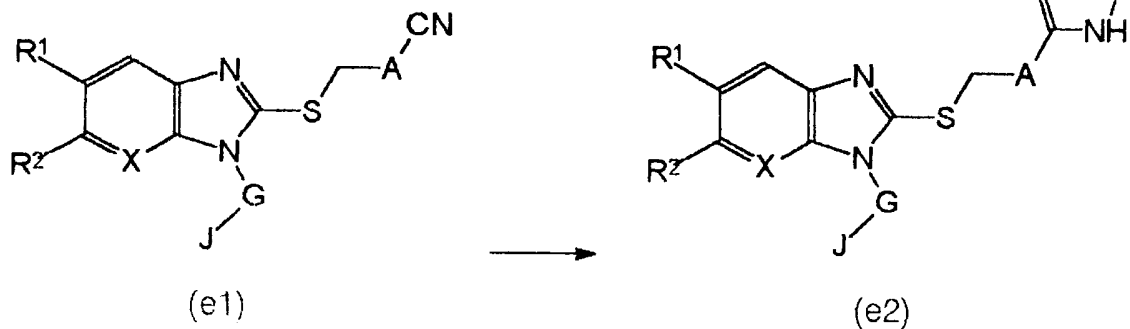
в която Z означава халоген, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, J и X имат посочените по-горе значения. Тиобензимидазолово съединение (a5) взаимодейства с примерно халогеналкохолно производно (d1), за да се получи съединението (d2). 5  
Фенолното производно (d3) взаимодейства с него, за да даде етера (d4), който се подлага на хидролиза, за да се получи бензимидазолово производно (a8) от изобретението.

Етерифицирането може да се проведе като се използва фосфиново съединение като трифенил фосфин и трибутил фосфин и азосъеди-

нение като DEAD и TMAD в подходящ разтворител като N-метилморфолин и тетраhydroфуран при температура от 0 до 200°C, съгласно реакцията на Mitsunobu или сродна на нея. Другите реакционни условия са същите, както при синтетичен метод (A).

Тиобензимидазоловото производно (1) от изобретението, в което E означава тетразол и m означава 0 може да се получи по синтетичен метод (E), показан по-долу:

Синтетичен метод (E)



в която R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, G, A, J и X имат посочените по-горе значения.

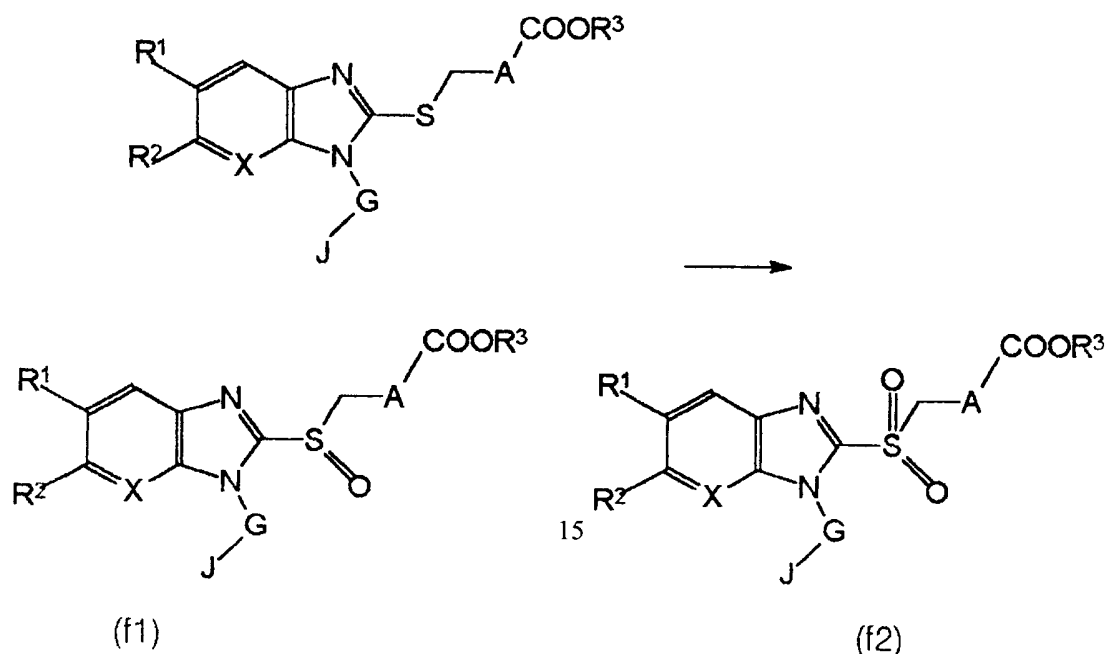
Нитрил (e1) взаимодейства с различни азисъединения, за да се превърне в тетразол (e2). 35

Като азисъединение трябва да се спомене триалкилкалаено азидно съединение като триметилкалаен азид и хидразокарбоксилна киселина или нейна амониева сол. Когато се използва органично калаено азидно съединение се влага 1- до 4-кратно моларно количество по отношение на съединението (e1). Когато се използва хидразокарбоксилна киселина или нейна амониева сол,

тогава се използва 1- до 5-кратно моларно количество натриев азид или третичен амин като амониев хлорид и триетиламин по отношение на съединението (e1). Всяка от реакциите може да се проведе при температура от 0 до 200°C в разтворител като толуен, бензен и диметилформаид.

Тиобензимидазоловото производно (1) от изобретението (1), в което m означава 1 или 2 може да се получи по синтетичен метод (F), показан по-долу.

Синтетичен метод (F)



в която  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $G$ ,  $A$ ,  $J$  и  $X$  имат посочените по-горе значения.

Тиобензимидазолово съединение (a7) може да взаимодейства с пероксидно съединение в подходяща среда, за да даде сулфоксидното производно (f1) и/или сулфоново производно (f2). Като пероксид, който може да се използва, се имат предвид пербензоена киселина, м-хлоропербензоена киселина, пероцетна киселина, водороден прекис и подобни, а като разтворител хлороформ, дихлорометан и подобни. Съотношението на съединението (a7) към пероксидното съединение може да е в широки граници и без да се ограничава до тях е обикновено примерно 1.2-до 5-кратно моларно количество. Реакцията се провежда обикновено при около 0 до 50°C и с предпочитание 0°C до стайна температура и приключва най-често за около 4 до 20 h.

Бензимидазоловите производни от изобретението могат да се превърнат при необходимост в техни медицински приемливи нетоксични катионни соли. Като образуващи такива соли трябва да се споменат алкалните метални йони като  $Na^+$  и  $K^+$ , алкалоземните метални йони като  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ ; метални йони като  $Al^{3+}$  и  $Zn^{2+}$ ; или органични бази като амониева, триетиламин, етилендиамин, пропандиамин, пиролидин, пиперидин, пиперазин, пиридин, лизин, холин, етаноламин,  $N,N$ -диетилетаноламин, 4-хидроксипиперадин, глюкозамин и  $N$ -метил-

глюкамин. Между тях са предпочитани  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , лизин, холин,  $N,N$ -диметилетаноламин и  $N$ -метилглюкамин.

Бензимидазоловите производни от изобретението инхибират човешката химазна активност. По-специално тяхната  $IC_{50}$  не е по-голяма от 1000, за предпочитане не по-малка от 0.01 и по-малка от 1000, и най-добре не по-малка от 0.05 и по-малка от 500. Бензимидазоловите производни от изобретението, притежаващи такава отлична инхибиторска активност върху човешката химаза, могат да се използват клинично за предпазване и/или като лечебни средства при различни заболявания.

Бензимидазоловите производни от изобретението могат да се прилагат като фармацевтични състави заедно с фармацевтично приемливи носители по орален или парентерален път, след като се формулират в различни дозиращи форми. За парентерално приложение може да се използва венозно, подкожно, мускулно, перкутанно, ректално, назално или чрез капки в очите приложение.

Дозиращи форми за фармацевтичните състави включват следните: например за орално приложение могат да се използват дозиращи форми като таблетки, пилули, гранули, прахове, разтвори, суспензии, сиропи и капсули.

Използваните тук таблетки са оформени по обичайния метод като се използва фармацев-

тично приемлив носител като пълнител, свързващо вещество и дезинтегратор, Пилюлите, гранулите и праховете могат също да са оформени по обичаен начин като се използва пълнител и т.н.. Разтворите, суспензиите и сиропите могат да са формулирани по обичайния начин като се използват глицеринови естери, алкохоли, вода, растителни масла и подобни. Капсулите могат да са оформени чрез пълненето на направени от желатин капсули с гранули, прах или разтвор и т.н.

Парентералните формулировки могат да се прилагат венозно, подкожно и мускулно като инжекции. За тях производно на бензоена киселина се разтваря в разтворима във вода течност като физиологичен разтвор или в неразтворима във вода течност като органичен естер, например пропиленгликол, полиетиленгликол или растително масло.

За прилагане чрез кожата могат да се използват дозиращи форми като мехлеми и кремове. Мехлемите могат да се получат чрез смесване на производно на бензоена киселина с мазнина или липид, вазелин и т.н. и кремове могат да се приготвят чрез смесване на производно на бензоена киселина с емулгатор.

За ректално приложение могат да се използват меки желатинови капсули за приготвяне на супозитории.

За приложение през носа могат да се използват формулировки включващи течен или прахообразен състав. Като основа за течна формулировка могат да се използват вода, физиологичен разтвор, фосфатен буфер, ацетатен буфер и т.н. и те могат да съдържат също повърхностно активно вещество, антиоксидант, стабилизатор, консервант и уплътняващо средство. Като основа за прахообразна формулировка може да се използват соли на полиакриловата киселина, които лесно се разтварят във вода, целулозни нисши алкилови етери, полиетиленгликол, поливинилпиролон, амилоза, пупулан и т.н., които са водоабсорбтивни, или целулози, нишестета, протеини, смоли, напречно свързани винилови полимери и т. н., които са трудно разтворими във вода, но абсорбират вода. Алтернативно те могат да се комбинират, Нещо повече, в прахообразните формулировки могат да се прибавят антиоксидант, оцветител, консервант, дезинфектант, коригиращо сред-

во и т.н. Такива течни и прахообразни формулировки могат да се прилагат при използване например на впръскващо устройство и т.н.

За приложение чрез накапване в очите могат да се използват водни или неводни очни капки. За водните очни капки се работи с разтворител стерилна, пречистена вода, физиологичен солев разтвор и т.н. Когато за разтворител се ползва стерилна, пречистена вода могат да се добавят суспендиращо средство, примерно повърхностно активно вещество и полимерен уплътнител, за да се получи водна суспензия за очни капки. Алтернативно, за получаването на разтворим състав за очни капки може да се прибави солубилизиращо средство като нейногенно повърхностно активно вещество. При неводните очни капки може да се ползва като разтворител неводен разтворител за инжекции и могат да се прилагат като неводен разтвор за очи.

В случай че прилагането към очите се извършва по метод, различен от капки, дозиращите форми могат да бъдат като мехлем за очи, разтвор, паста или като депо за влагане в очите.

В случай на носово или орално инхалиране, се прилага разтвор или суспензия от бензимидазоловите производни от изобретението с обичайно използвани фармацевтични пълнители, например аерозолен спрей за инхалиране и т.н. Алтернативно, бензимидазоловите производни от изобретението могат да се прилагат в лиофилизиран прах към белия дроб чрез инхалиращо устройство, което позволява пряк контакт с белия дроб.

При такива препаративни форми може при нужда да се използват носители като изотонични средства, консервант, дезинфектант, умокръщащо средство, буфер, емулгатор, диспергатор, стабилизатор и т.н.

За стерилизирането на такива формулировки може да се ползва смесване с противомикробно средство, филтруване през задържащ бактериите филтър, нагриване, облъчване и т.н. Алтернативно може да се приготви твърда формулировка, която непосредствено преди употреба да се разтвори или суспендира в стерилен разтвор.

Дозировката на бензимидазоловите производни от изобретението варира в зависимост от типа на заболяването, начина на приложение, състоянието, възрастта, пола, телесното тегло и

т.н. на пациента, но е най-общо в границите от около 1 до 500 mg/дневно/пациент при орално приложение и за предпочитане 1 до 300 mg/дневно/пациент. При парентерално приложение като венозно, подкожно, мускулно, през кожата, ректално, носово, очни капки и инхалиране, дозата е около 0,1 до 100 mg/дневно/пациент и с предпочитане 0.3 до 30 mg/дневно/пациент.

Когато бензимидазоловите производни от изобретението се използват предпазно, те могат да се прилагат по известен метод в зависимост от конкретното състояние.

Като целеви заболявания за предпазно и/или лечебно действие, средствата от настоящето изобретение могат да се прилагат примерно при заболявания на дихателните органи като бронхиална астма, възпалителни/алергични заболявания като алергичен ринит, атопичен дерматит и уртикария; заболявания на кръвоносните органи като склерозирали съдови връзки, вътрешносъдова стеноза, нарушения на периферното кръвообращение, бъбречна недостатъчност и сърдечна недостатъчност, заболявания на костния/хрущялен метаболизъм като ревматоиден артрит и остеоартрит.

#### Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението ще бъде пояснено по-подробно в примерите за получаване и изпитване на съединенията. Трябва да се отбележи, че тези примери не ограничават обхвата му по какъвто и да е начин.

Пример за получаване на междинно съединение 1

Получаване на 5,6-диметилбензимидазол-2-тиол

Към 5,6-диметилортофенилендиамин (4.5 g, 33 mmol) в пиридин (40 ml) се прибавя серовъглерод (40 ml, 0.66 mol). Полученият разтвор се нагрява при кипене и бъркане 18 h, прибавя се вода и след това се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се суши над безводен магнезиев сулфат, концентрира се и се суши под вакуум при 80°C 6 h, за да се получи съединението от заглавието (4.1 g, добив 70 %).

Пример за получаване на междинно съединение 2

Получаване на метилов естер на 2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина

Към получения 5,6-диметилбензимидазол-2-тиол (89 mg, 0.50 mmol) в диметилформамид (2 ml) се прибавят триетиламин (84 microl, 0.6 mmol) и метилов естер на 2-бромометил бензоена киселина (137 mg, 0.6 mmol). След като полученият разтвор се бърка при 80°C 1.5 h се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се суши над безводен магнезиев сулфат, концентрира се и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел като се елуира с хексан : етилацетат = 3:1, за да се получи съединението от заглавието (146 mg, добив 90 %). Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 326.11$ , намерено  $(M+H)^+ = 327.2$

Пример за получаване на междинно съединение 3

По подобен начин на описания в пример за получаване на междинно съединение 2 се синтезират следните съединения. Съединенията се потвърждават чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

етилов естер на 3-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)пиридин-2-карбоксилна киселина

изчислено  $M = 341.12$ , намерено  $(M+H)^+ = 342.2$

метилов естер на 2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)фуран-3-карбоксилна киселина

изчислено  $M = 316.09$ , намерено  $(M+H)^+ = 317.2$

метилов естер на 3-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)тифен-2-карбоксилна киселина

изчислено  $M = 332.07$ , намерено  $(M+H)^+ = 333.2$

метилов естер на 2-(бензимидазол-2-илтиометил)-бензоена киселина

изчислено  $M = 298.08$ , намерено  $(M+H)^+ = 299.2$

етилов естер на 3-(бензимидазол-2-илтиометил)пиридин-2-карбоксилна киселина

изчислено  $M = 313.09$ , намерено  $(M+H)^+ = 314.2$

метилов естер на 3-(бензимидазол-2-илтиометил)тиофен-2-карбоксилна киселина

изчислено  $M = 304.03$ , намерено  $(M+H)^+ = 305.2$

метилов естер на 2-(бензимидазол-2-илтиометил)фуран-2-карбоксилна киселина  
изчислено  $M = 288.06$ , намерено  $(M+H)^+$   
 $= 289.2$

метилов естер на 4-бензимидазол-2-илтиомаслена киселина  
изчислено  $M = 264.09$ , намерено  $(M+H)^+$   
 $= 265.2$

метилов естер на 2-((5,6-дихлоробензимидазол-2-илтио)метил)фуран-5-хлоробензоена киселина  
изчислено  $M = 399.96$ , намерено  $(M+H)^+$   
 $= 401.2$

метилов естер на 2-бензимидазол-2-илтиометил)-5-хлоробензоена киселина  
изчислено  $M = 332.04$ , намерено  $(M+H)^+$   
 $= 333.2$

етил естер на 4-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)бутанкарбонова киселина  
изчислено  $M = 292.12$ , намерено  $(M+H)^+$   
 $= 293.40$

метилов естер на 2-((5,6-дихлоробензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина  
изчислено  $M = 366.00$ , намерено  $(M+H)^+$   
 $= 367.0$

метилов естер на 2-((5,6-дихлоробензимидазол-2-илтио)метил)пиридин-3-карбоксилна киселина  
изчислено  $M = 366.99$ , намерено  $(M+H)^+$   
 $= 368.0$

Пример 1.

Получаване на съединение No 143

Натриев хидрид (11 mg, 0.306 mmol) и 2 ml тетраhydroфуран се прибавя в предварително изсушен реакционен съд. Към сместа се прибавя метилов естер на 2-((5,6-диметилбензими-

дазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (50 mg, 0.153 mmol) и 1-хлорометилнафтаген (69 microl, 0.459 mmol) и сместа се бърка при 60°C 45 min. Прибавя се вода и се екстрахира с етилацетат.

5 След като етилацетатната фаза се суши над безводен натриев сулфат, тя се концентрира и остатъка се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 4:1), за да се получи метилов естер на 2-((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (добив 32 %).

Към метилов естер на 2-((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (23 mg, 0.08 mmol) в тетраhydroфуран (1 ml) и метанол (0.5 ml) се прибавя 4N воден разтвор на натриев хидроксид (0.25 ml). След като се бърка при стайна температура 5 h се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се суши над безводен натриев сулфат. Разтворителят се изпарява под вакуум, за да се получи съединението от заглавието (24 mg, количествен добив).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 452.16$ , намерено  $(M+H)^+$   
 $= 453.2$ .

Пример 2.

По подобен на описания в пример 2 начин се синтезират съединенията от таблици 41 до 45, като се използват междинните съединения от съответните примери 2 и 3 и различни халогенопроизводни.

Съединенията се доказват чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Table 41

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Recovery % (overall)
390	406.14	407.2	29
391	422.11	423.2	16
315	417.15	418.2	32
376	406.14	407.2	25
333	417.15	418.2	6
82	416.16	417.2	12
83	416.16	417.2	9
84	416.16	417.2	33
97	432.15	433.2	18
98	432.15	433.2	26
99	432.15	433.2	8
94	470.13	471.2	14
95	470.13	471.2	10
96	470.13	471.2	13
100	486.12	487.2	26
101	486.12	487.2	8
85	420.13	421.2	9
86	420.13	421.0	12
87	420.13	421.2	44
88	436.10	437.2	42
89	436.10	437.2	40
90	436.10	437.2	28
91	480.07	481.0	12
103	427.14	428.2	12
104	427.14	428.2	6
105	427.14	428.2	11
784	434.11	435.2	36

Table 42

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Recovery (overall) %
787	468.07	469.2	31
112	418.14	419.2	40
141	480.12	481.0	72
138	494.17	495.2	34
135	446.13	447.2	19
137	478.17	479.2	6
143	452.16	453.2	35
142	452.16	453.0	30
139	428.16	429.4	22
140	458.20	459.2	5
63	424.12	425.2	25
311	453.15	454.5	21
115	430.17	431.5	68
116	430.17	431.5	52
117	430.17	431.5	41
118	430.17	431.5	56
125	462.16	463.0	59
126	462.16	463.0	25
128	492.17	493.0	27
134	446.13	447.0	34
108	446.17	447.0	75
107	446.17	447.0	57
119	470.06	471.0	36
120	470.06	471.0	57
121	470.06	471.0	60
122	470.06	471.0	37
123	430.17	431.3	57

Table 43

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Recovery (overall) %
124	462.16	463.3	67
127	462.16	463.3	62
129	446.17	447.3	47
130	446.17	447.3	40
319	425.12	426.3	30
506	466.17	467.2	16
505	466.17	467.0	14
93	480.07	481.0	45
136	478.17	479.2	60
37	402.14	403.4	25
39	442.03	443.0	51
317	403.14	404.0	56
318	443.03	444.0	46
380	442.14	443.2	51
377	420.15	421.2	34
378	460.04	461.0	30
386	414.10	415.2	37
383	392.12	393.2	30
384	432.01	433.0	29
395	458.11	459.2	23
392	436.13	437.2	15
393	476.02	477.0	15
401	430.08	431.2	50
398	408.10	409.2	20
399	447.99	449.0	7

Table 44

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Recovery (overall) %
544	476.18	377.2	62
50	418.14	419.2	42
459	382.08	383.2	65
402	436.04	437.2	50
1	388.12	389.0	38
161	456.05	457.0	54
81	402.14	403.3	57
154	444.13	445.0	32
160	408.10	409.0	72
159	421.15	422.2	84
148	482.17	483.5	64
149	453.15	454.5	71
155	459.11	460.0	64
150	453.15	454.2	36
151	487.11	488.1	62
153	460.10	461.0	69
152	454.15	455.0	62
64	430.08	431.2	85
455	410.11	411.2	17
596	430.14	431.2	56
539	418.17	419.2	20
349	436.10	437.1	50
352	458.09	459.2	74
168	470.06	471.1	57
355	504.02	505.0	26
174	492.05	493.0	89
358	526.01	527.1	38

Table 45

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Recovery (overall) %
324	493.04	494.2	32
320	431.08	432.1	15
147	466.17	467.2	72
616	490.16	491.2	22
805	382.17	383.2	52
804	368.16	369.2	56
66	438.14	440.2	54
592	430.14	432.3	5
811	380.16	382.2	72
582	436.06	437.1	59
580	436.06	437.1	59
584	480.03	483.1	37
583	480.03	483.0	52
578	420.09	421.2	30
574	416.12	417.2	39
595	452.12	453.2	22
594	478.14	479.1	23
588	432.11	433.1	65
587	432.11	433.2	48
586	432.11	433.1	50
590	427.10	428.2	24
589	427.10	428.3	17

## Пример 3.

Получаване на съединение No 547

Триетиламин (276  $\mu\text{mol}$ , 1.98 mmol) и трет.-бутилов естер на 2-(бромоетил)бензоена киселина (538 mg, 1.99 mmol) се прибавят към 5,6-диметилбензимидазол-2-тиол (236 mg, 1.32 mmol) в 2 ml диметилформаид и сместа се бърка при 80°C 3 h. След приключване на реакцията се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се суши над безводен натриев сулфат, концентрира се и остатъка се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 3:1), за да се получи трет.-бутилов естер на 2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (288 mg, 15 добив 59 %).

Към разтвор на трет.-бутилов естер на 2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)-метил)-бензоена киселина (30 mg, 0.082 mol) в 3 ml хлороформ се прибавят последователно триетиламин (17  $\mu\text{mol}$ , 0.123 mmol) и бензоилхлорид (14  $\mu\text{mol}$ , 0.123 mmol) и сместа се бърка при стайна температура 2 h. След приключване на реакцията се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се суши над безводен натриев сулфат, концентрира се и се получава трет.-бутилов естер на 2-((5,6-диметил-1-(фенилкарбонил)бензимидазол-2-илтио)-метил)-бензоена киселина (38 mg, добив количествен).

Трет.-бутилов естер на 2-((5,6-диметил-1-(фенилкарбонил)-бензимидазол-2-илтио)-метил)-бензоена киселина се разтваря в 1 ml дихлорометан, прибавя се трифлуороцетна киселина (1 ml) и сместа се бърка при стайна температура 6 h. След като реакцията приключи разтворителят се изпарява под вакуум, суши се една нощ и се получава съединението от заглавието (33 mg, количествен добив).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS. 40

Изчислено  $M = 416.12$ , намерено  $(M + H)^+ = 417.0$

## Пример 4.

Получаване на съединение No 561

Съединението от заглавието се получава по подобен на описания в пример 3 начин. 45

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 452.09$ , намерено  $(M + H)^+ = 453.2$

## Получаване на междинно съединение 4

Получаване на 3-(нафтилметил)имидазол(5,4-b)пиридин-2-тиол

Към 2-амино-3-нитропиридин (1680 mg, 12 mmol) в диметилформаид (20 ml) се прибавят натриев хидрид (75 mg, 0.55 mmol) и 1-хлорометилнафтаген (74  $\mu\text{mol}$ , 0.55 mmol). Полученият разтвор се бърка при 80°C 17 h, след това се прибавя вода и се екстрахира с етилов етер. След сушене на етилетерната фаза с безводен магнезиев сулфат, тя се концентрира и остатъка се пречиства чрез колонно хроматографиране върху силикагел (хексан : етилацетат = 4:1), за да се получи нафтилметил-(3-нитро(2-пиридил))амин (903 mg, добив 27 %).

Към нафтилметил-(3-нитро(2-пиридил))-амин (900 mg, 3.1 mmol) в етанол (40 ml) се прибавя 90.0 mg 10 % паладий върху въглен. След като получения разтвор се бърка в атмосфера на водород при 50°C 8 h, сместа се филтрува през целит, за да се отстрани Pd-C. Полученият разтвор се концентрира, за да даде (3-амино(2-пиридил))нафтилметиламин (860 mg, добив 99 %). Към получения (3-амино(2-пиридил))нафтилметиламин (860 mg, 3.2 mmol) в етанол (20 ml) се прибавя серовъглерод (6.1 ml, 102 mmol). Полученият разтвор се нагрява при кипене и бъркане 12 h и се оставя при стайна температура в продължение на 5 h. Отделената утайка се отфилтрува и се промива три пъти с етанол (5 ml). Суши се при 80°C под вакуум 5 h, за да се получи съединението от заглавието (555 mg, добив 56 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 291.08$ , намерено  $(M + H)^+ = 292.3$

## Получаване на междинно съединение 5

Получаване на 3-((2,5-диметилфенил)метилимидазол(5,4-b)пиридин-2-тиол

Съединението от заглавието се получава по подобен на описания в пример 4 начин.

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 269.1$ , намерено  $(M + H)^+ = 270.2$ .

## Пример 5.

Получаване на съединение No 256

Като се използва 3-(нафтилметил)имидазол(5,4-b)пиридин-2-тиол (30 mg, 0,1 mmol), получен в пример за получаване на междинно съединение 4, аналогично на пример за получаване на междинно съединение 5 се получава метилов естер на 2-((3-(нафтилметил)имидазол(5,4-b)пиридин-2-илтио)метил)бензоена киселина (30 mg, добив 70 %).

Така полученият метилов естер на 2-((3-(нафтилметил)имидазол(5,4-b)пиридин-2-илтио)метил)бензоена киселина (30 mg, 0.068 mmol) се подлага на хидролиза по подобен на описания в пример 1 начин, за да даде съединението от заглавието (18.3 mg, добив 66 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 425.12$ , намерено  $(M + H)^+ = 426.1$ .

Пример 6.

Съединенията от таблица 46 се синтезират като се използват съединенията, получени в примери за получаване на междинни съединения 4 и 5 и различни халоген естерни производни по аналогичен начин на пример 5.

Съединенията се доказват чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Table 46

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Yield (Overall) %
253	403.14	407.2	67
327	404.13	423.2	46
329	426.12	418.2	58
361	437.10	438.0	52
364	459.08	460.0	66

Table 47

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Yield (Overall) %
321	428.13	429.2	27
354	461.10	462.2	20
460	379.14	380.2	19

Table 48

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Yield (Overall) %
52	493.15	494.2	12
53	493.15	494.2	11

Пример 7.

Получаване на съединение No 264

Към 4-метил-2-нитроанилин (913 mg, 6 mmol), разтворен в ацетонитрил (18 ml) се прибавя безводна трифлуороцетна киселина (1.00 ml, 7.2 mmol) и сместа се кипи 1.5 h. След като се охлади до стайна температура тя се концентрира под вакуум и се суши, за да се получи 4-метил-2-нитротрифлуороацетанилид (1.396 g, добив 94 %).

1-метил-2-нитро трифлуороацетанилид (1.396 g, 5.63 mmol) се разтваря в диметилформамид (14 ml) и се прибавя след това последователно калиев карбонат (940 mg, 6.80 mmol) и

1-хлорометилнафтаген (1.15 g, 6.51 mmol) при стайна температура и се нагрява до 100°C. След 1 h и 40 min се прибавя 5 N воден разтвор на натриев хидроксид (7.5 ml) и се кипи още 15 min. След 15 min се охлажда до стайна температура, прибавя се вода (180 ml) и се съхранява при 4°C една нощ. Получените кристали се отфилтруват и се сушат, за да се получи ((1-нафтил)метил)(4-метил-2-нитро-фенил)амин (1.587 g, добив 96 %).

Към ((1-нафтил)метил)(4-метил-2-нитро-фенил)амин (1.0021 g, 3,43 mmol), се прибавят етанол (5 ml) и 1,4-диоксан (5 ml) и още 2.058

М воден разтвор на натриев хидроксид (1 ml) и се кипи на маслена баня като се прибавя на порции цинков прах (897 mg, 13.72 mmol). След това наново се нагрива при кипене на маслена баня 2 h. След 2 h се концентрира под вакуум, разтваря се в етилацетат (50 ml) и се промива два пъти с наситен разтвор на натриев хлорид (25 ml). Суши се над магнезиев сулфат, концентрира се под вакуум и се суши, за да даде кафяво масло ((1-нафтил)метил)-(2-амино-4-метил-фенил)амин (943.1 mg).

((1-нафтил)метил)-(2-амино-4-метил-фенил)аминът (943,1 mg, 3.59 mmol) се разтваря в етанол (6,4 ml), прибавя се серовъглерод (7 ml, 116 mmol) и се кипи. След 10 h се оставя да се охладя до стайна температура и се концентрира под вакуум. Прибавя се етанол (2 ml) към остатъка и се бърка при стайна температура 30 min и след това върху лед още 30 min. Получените кристали се отфилтруват и се сушат, за да дадат ((1-нафтил)метил)-6-метил-бензимидазол-2-тиол (459.1 mg, добив 44 %, 2 етапа).

((1-нафтил)метил)-6-метил-бензимидазол-2-тиол (431.1 mg, 1.42 mmol) се разтварят в диметилформамид (12 ml) и се прибавят триетиламин (0.296 ml, 2.12 mmol) и метилов естер на 2-бромометил бензоена киселина (390.1 mg, 1.70 mmol) и се нагрива при 80°C. След 5 h и 50 min се прибавя към реакционната смес метилов естер на 2-бромометил бензоена киселина (325 mg, 1.42 mmol) и се нагрива още 1 h и 10 min. След това се концентрира под вакуум, остатъка се разтваря в етилацетат (80 ml), промива се два пъти с вода (30 ml) и се суши върху магнезиев сулфат. Разтворителят се концентрира под вакуум. Остатъкът се прекристализира от етилацетат – хексан, за да се получат 410 mg и матерната луга се пречиства чрез колонно хроматографиране върху силикагел (хексан - етилацетат = 6:1), за да се получат още 87 mg от същата фракция кристали, което прави общо 497 mg метилов естер на 2-((1-((1-нафтил)-метил)-6-метил-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (добив 78 %).

Метилов естер на 2-((1-((1-нафтил)-метил)-6-метил-бензимидазол-2-илтио)метил)-бензоена киселина (497 mg, 1.098 mmol) се разтваря в метанол (10 ml) и тетраhydroфуран (10 ml), към който разтвор се прибавя 4 N разтвор на литиев хидроксид (6.86 ml). След като се бърка

при стайна температура 2 h и 30 min се прибавя наситен воден разтвор на лимонена киселина (10 ml), за да се прекъсне реакцията и сместа се концентрира под вакуум, за да се намали количеството на разтворителя на около 1/3. Полученото се разтваря в етилацетат (80 ml) и се промива пет пъти с вода (20 ml). След концентриране на органичния слой под вакуум, към остатъка се прибавя ацетонитрил (10 ml), отново се концентрира под вакуум и получените кристали се отфилтруват и сушат, за да дадат съединението от заглавието (439.1 mg, добив 91 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 438.14$ , намерено  $(M+H)^+ = 436.3$ .

Пример 8.

Получаване на съединение No 272

По подобен начин на пример 7 се получава съединението от заглавието.

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 454.14$ , намерено  $(M+H)^+ = 455.3$ .

Пример 9.

Получаване на съединение No 65

2-нитроанилин (829 mg, 6 mmol) и 1-метилиндол карбоксалдехид (1242 mg, 7.8 mmol) се разтварят в 20 ml тетраhydroфуран. Към разтвора се прибавят последователно оцетна киселина (200 microl) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (5087 mg, 24 mmol) и се бърка при стайна температура една нощ. Прибавя се наситен воден разтвор на натриев хидроген карбонат и се екстрахира с етилацетат, суши се над безводен натриев сулфат и разтворителя се изпарява. След пречистване чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 95:5), се получава ((1-метилиндол-3-ил)метил)(2-нитрофенил)амин (264 mg, добив 18%).

((1-метилиндол-3-ил)метил)(2-нитрофенил)амин (264 mg, 0.939 mmol) се разтваря в етанол (10 ml) и се прибавя Pd-C (50 mg, 10 % Pd, 0.047 mmol). Бърка се във водородна атмосфера при стайна температура 6 h. След приключване на реакцията Pd-C се отфилтрува и разтворителя се изпарява, за да се получи ((1-метилиндол-3-ил)метил)(2-аминофенил)амин (212

mg, добив 90 %).

((1-метилиндол-3-ил)метил)(2-аминофенил)амин (212 mg, 0.845 mmol) се разтваря в пиридин (1 ml) и се прибавя серовъглерод (1 ml, 16.9 mmol). Сместа се кипи в атмосфера на азот 1 h. След изпаряване на разтворителя остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 2:1), за да се получи ((1-метилиндол-2-ил)метил)бензимидазол-2-тиол (96 mg, добив 39 %).

Натриев хидрид (12 mg, 0.342 mmol) и диметилформаид (2 ml) се прибавят в предварително изсушен реакционен съд. Към сместа се прибавят ((1-метилиндол-2-ил)метил)бензимидазол-2-тиол (50 mg, 171 mmol) и метилов естер на 2-бромометил бензоена киселина (59 mg, 0.297 mmol). Сместа се бърка при 60°C 1 h. Прибавя се вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се суши над безводен натриев сулфат, концентрира се и остатъка се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 2:1), за да се получи метилов естер на 2-((1-((метилиндол-3-ил)метил)бензимидазол-2-илтио)метил)-бензоена киселина (54 mg, добив 74 %).

Към метилов естер на 2-((1-((метилиндол-3-ил)метил)бензимидазол-2-илтио)метил)-бензоена киселина (54 mg, 0.122 mmol) в тетраhydroфуран (2 ml) и метанол (1 ml) се прибавя 4N воден разтвор на литиев хидроксид (0.5 ml). След като се бърка при стайна температура една нощ се прибавя 6N хлороводородна киселина за прекъсване на реакцията и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се промива с наситен разтвор на сол, суши се над безводен натриев сулфат и разтворителя се изпарява под вакуум, за да се получи съединението от заглавието (48 mg, добив 92 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 427.14$ , намерено  $(M+H)^+ = 428.2$ .

Пример 10.

Съединенията от горната таблица 47 се синтезират като се използват различни халоген естерни производни по подобен начин на описания в пример 9.

Съединенията се доказват чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-

MS.

Пример 11.

Получаване на съединение No 51

Натриев хидрид (104 mg, 2.86 mmol) и тетраhydroфуран (16 ml) се прибавят в предварително изсушен реакционен съд. Към сместа се прибавят метилов естер на 2-(бензимидазол-2-илтиометил)-бензоена киселина (428 mg, 1.43 mmol) и трет.-бутилов естер на 2-(бромометил)-бензоена киселина (466 mg, 3.46 mmol) и сместа се бърка при 60°C 50 min. Прибавя се вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се суши над безводен натриев сулфат, концентрира се и остатъка се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 3:1), за да се получи метилов естер на 2-((1-((2-((трет.-бутил)-оксокарбонил)-фенил)-метил)-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (495 mg, добив 71 %).

Към метилов естер на 2-((1-((2-((трет.-бутил)-оксокарбонил)-фенил)-метил)-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (248 mg, 0.51 mmol) се прибавя 4N хлороводородна киселина в диоксан (1.28 ml, 5.1 mmol) и се бърка при стайна температура една нощ. След изпаряване на разтворителя се суши под вакуум, за да се получи 2-((2-((2-(метоксокарбонил)-фенил)-метилтио)-бензимидазолил)-метил)-бензоена киселина (220 mg, количествен добив).

2-((2-((2-(метоксокарбонил)-фенил)-метилтио)-бензимидазолил)-метил)-бензоена киселина (180 mg, 0.42 mmol) се разтваря в хлороформ (6 ml) и към сместа се прибавят последователно НОВТ (68 mg, 0.504 mmol), анилин (46 microl, 0.504 mmol), трет.-бутанол (1,2 ml) и EDCI (97 mg, 0.504 mmol) и се бърка една нощ при стайна температура. Прибавя се вода и се екстрахира с дихлорометан. След сушене над безводен натриев сулфат се филтрува и разтворителя се изпарява. Пречиства се чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 3:2), за да се получи метилов естер на 2-((1-((2-(N-фенилкарбамоил)-фенил)-метилтио)-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (86 mg, добив 40%).

Към така получения метилов естер на 2-((1-((2-(N-фенилкарбамоил)-фенил)-метилтио)-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (86 mg, 0.169 mmol) в тетраhydroфуран (2 ml) и метанол (1 ml) се прибавя 4N воден раз-

вор на литиев хидроксид (0,5 ml) и се бърка 2 h при 60°C. За прекъсване на реакцията се прибавя 6 N хлороводородна киселина. След промиване на етилацетатната фаза с наситен солев разтвор, той се суши с безводен натриев сулфат. 5  
Разтворителят се изпарява под вакуум, за да се получи съединението от заглавието (83 mg, количествен добив).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тесло при използване на LS-MS. 10  
Изчислено  $M = 493.15$ , намерено  $(M+H)^+ = 494,2$ .

#### Пример 12.

По подобен на описания в пример 11 метод се получават съединенията от таблица 48, като се използват различни производни на естери на бензоената киселина. 15

Съединенията се доказват чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS. 20

#### Пример 13.

Получаване на съединение No 619

Натриев хидрид (400 mg, 10.0 mmol) и диметилформамид (30 ml) се поставят в предварително изсушен реакционен съд. Към тях се прибавя метилов естер на 2-(бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (1500 mg, 5,0 mmol) и трет.-бутилов естер на бромоецетната киселина (1463 mg, 7.5 mmol) и сместа се бърка 2 h при 80°C. Прибавя се вода и се екстрахира с етер. 25  
След изсушаване на етерната фаза над безводен натриев сулфат тя се концентрира и остатъка се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 5:1), за да се получи трет.-бутилов естер на 2-(2-((2-(метоксикарбонил)-фенил)-метилтио)-бензимидазолил)-оцетна киселина (1298 mg, добив 63 %). 30

Към трет.-бутилов естер на 2-(2-((2-(метоксикарбонил)-фенил)-метилтио)-бензимидазолил)-оцетна киселина (1290 mg, 3.13 mmol) се 40

прибавя трифлуороецетна киселина (15 ml) и се бърка една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява и остатъка се суши под вакуум, за да даде 2-(2-((2-(метоксикарбонил)-фенил)-метилтио)-бензимидазолил)-оцетна киселина (715 mg, добив 64%).

2-(2-((2-(метоксикарбонил)-фенил)-метилтио)-бензимидазолил)-оцетна киселина (35 mg, 0.1 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (3 ml) и към разтвора се прибавят анилин (11.2 mg, 0,12 mmol) и EDCI (23 mg, 0.12 mmol), след което сместа се бърка една нощ при стайна температура. Прибавя се вода и се екстрахира с етилацетат. След сушене над безводен натриев сулфат се филтрува и разтворителя се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 3:2), за да се получи метилов естер на 2-((1-((N-фенилкарбамоил)-метил)-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (27.5 mg, добив 64 %).

Така полученият метилов естер на 2-((1-((N-фенилкарбамоил)-метил)-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (20 mg, 0.046 mmol) се подлага на хидролиза, както е описано в пример 1, за да се получи съединението от заглавието (6.9 mg, добив 36 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 417.11$ , намерено  $(M+H)^+ = 418.0$ .

#### Пример 14.

По подобен на описания в пример 13 метод се получават съединенията от таблица 49 като се използват различни производни на анилина.

Съединенията се доказват чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Table 49

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Yield (Overall) %
622	431.13	432.3	5
621	431.13	432.3	5
620	431.13	432.3	21
637	447.13	448.2	13
636	117.13	448.1	23
635	447.13	448.3	44
642	442.11	443.2	27
657	467.13	488.1	19

Table 50

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Yield (Overall) %
765	457.15	458.2	5
767	457.15	458.2	32

Table 51

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Yield (Overall) %
866	434.13	435.2	76
869	456.11	457.3	83
904	468.09	469.1	52
937	436.15	437.2	61

Table 52

Compound No.	Calculated M	Found (M+H) <sup>+</sup>	Yield (Overall) %
953	476.18	477.2	36
985	428.18	429.2	67
977	400.15	401.4	2

Пример за получаване на междинно съединение 6

Получаване на метилов естер на 2-((1-(2-хидроксиетил)-5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)-метил)-бензоена киселина

Към метилов естер на 2-(5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)-метил)-бензоена киселина (326 mg, 1 mmol), получен в пример за получаване на междинно съединение 2, в диметилформамид се прибавя калиев карбонат (207 mg, 1.5 mmol) и 2-бромоетанол (150 mg, 1.2 mmol) и получения разтвор се бърка 12 h при 80°C. След като реакцията приключи, сместа се екстрахира с етер и разтворителя се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (хексан : етилацетат = 4:1), за да се получи съединението от заглавието (248 mg, добив 67 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 370.14$ , намерено  $(M+N)^+ = 371.2$ .

Пример 15.

Получаване на съединение No 736

Към метилов естер на 2-((1-(2-хидроксиетил)-5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)-метил)-бензоена киселина (45 mg, 0.23 mmol) в N-метилморфолин (3 ml), се прибавят  $Pph_3$  (62 mg, 0.24 mmol) и DEAD (10.6 ml, 40 % в толуен, 0.24 mmol) и сместа се бърка при стайна температура. След 10 min се прибавя фенол (11.3 mg, 0.12 mmol) и отново се бърка 12 h. Разтворителят се отстранява и остатъкът се пречиства чрез тънкослойна хроматография (хексан : етилацетат = 1:1), за да се получи метилов естер на 2-((2,6-диметил-1-(2-феноксиетил)-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (44 mg, добив 81 %).

Като се използва метилов естер на 2-((2,6-диметил-1-(2-феноксиетил)-бензимидазол-2-илтио)метил)бензоена киселина (35 mg, 0.078 mmol) по подобен на описания в пример 1 метод, се провежда хидролиза, за да се получи съединението от заглавието (31 mg, добив 94 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS,

Изчислено  $M = 432.15$ , намерено  $(M+N)^+ = 433.2$ .

Пример 16.

По подобен на описания в пример 15 метод се получават съединенията от таблица 50, ка-

то се използват различни производни на фенола.

Съединенията се доказват чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Пример 17.

Получаване на съединение No 825

Към естер (33 mg, 0.075 mmol) на съединението с No 68, получено в пример 2, в дихлорометан, при охлаждане в лед се прибавя 50 до 60 % м-хлоропербензоена киселина (26 mg, 0.083 mmol). След като полученият разтвор се бърка в леда 2 h в него се излива наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и полученият разтвор се екстрахира с хлороформ. След като хлороформената фаза се промие с вода, тя се концентрира и остатъкът се пречиства чрез тънкослойна хроматография (хексан : етилацетат = 1:1), за да се получи метилов естер на 2-(((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)-бензимидазол-2-ил)сулфинил)метил)бензоена киселина (71 mg, добив 21%).

По подобен на описания в пример 2 метод, това съединение се подлага на хидролиза, за да се получи съединението от заглавието (5.2 mg, добив 76%).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 440.12$ , намерено  $(M+N)^+ = 441.3$ .

Пример 18.

Получаване на съединение No 869

Към естер (39 mg, 0.094 mmol) на съединение No 37, получено в пример 2, в дихлорометан (5 ml) при охлаждане в лед се прибавя 50 до 60 % м-хлоропербензоена киселина (64 mg, 0.374 mmol). Полученият разтвор се бърка при стайна температура 4 h. В него се излива наситен разтвор на натриев хидроген карбонат и полученият разтвор се екстрахира с хлороформ. След като хлороформената фаза се промие с вода, тя се концентрира и остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (хексан : етилацетат = 5:1), за да се получи метилов естер на 2-(((1-((2,5-диметилфенил)-метил)-бензимидазол-2-ил)-сулфонил)-метил)-бензоена киселина (37 mg, добив 87 %).

По метода, описан в пример 1, метиловият естер на 2-(((1-((2,5-диметилфенил)-метил)-бензимидазол-2-ил)-сулфонил)-метил)-бензоена

киселина (64 mg, 0.14 mmol) се подлага на хидролиза, за да се получи съединението от заглавието (53 mg, добив 87 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 434,13$ , намерено  $(M+H)^+ = 435.2$ .

#### Пример 19.

По подобен на описания в пример 18 метод се получават съединенията от таблица 51, като се използват естерите на получените в пример 2 съединения.

Съединенията се доказват чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

#### Пример 20.

Получаване на съединение No 952

Към 5,6-диметилбензимидазол-2-тиол (713 mg, 4 mmol) в диметилформаид (10 ml) се прибавят триетиламин (836 microl, 6 mmol) и 2-бромометилбензонитрил (1176 mg, 6 mmol). След като се бърка една нощ при 80°C към сместа се прибавя вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатната фаза се суши над безводен натриев сулфат, концентрира се и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 3:2), за да се получи 2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)-метил-бензенкарбонитрил (1159 mg, добив 99%).

Натриев хидрид (178 mg, 4.90 mmol) и тетраhydroфуран (30 ml) се поставят в предварително изсушен реакционен съд. Към тях се прибавят 2-((5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)-метил)-бензенкарбонитрил (719 mg, 2.49 mmol) и 2,5-дихлоробензилхлорид (543 microl, 4.90 mmol) и сместа се бърка 40 min при 60°C. Прибавя се вода и се екстрахира с етилацетат. След изсушаване на етилацетатната фаза над безводен натриев сулфат тя се концентрира и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (хексан : етилацетат = 3:1), за да се получи 2-((1-((2,5-диметилфенил)-метил-5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)-метил-бензенкарбонитрил (370 mg, добив 37%).

2-((1-((2,5-диметилфенил)-метил-5,6-диметилбензимидазол-2-илтио)-метил-бензенкарбонитрил (165 mg, 0.401 mmol) се разтваря в толуен (3 ml) и към разтвора се прибавя  $Me_3SnN_3$  (124 mg, 0.602 mmol) и се кипи в атмосфера на

азот една нощ. След приключване на реакцията, разтворителя се изпарява и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (дихлорометан : метанол = 19:1), за да се получи съединението от заглавието (75 mg, добив 41 %).

Съединението се доказва чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

Изчислено  $M = 454.19$ , намерено  $(M+H)^+ = 455.2$ .

#### Пример 21.

По подобен на описания в пример 20 метод, се получават съединенията от таблица 52.

Съединенията се доказват чрез определяне на молекулното тегло при използване на LS-MS.

#### Пример 22.

Получаване на рекомбинантна човешка мастоцитна химаза

Рекомбинантна про-тип човешка мастоцитна химаза се получава съгласно метода, описан от Urada et al. (Journal of Biological Chemistry 266: 17173 1991) Културална горна течност (супернатанта) от инсектни клетки (Tn5), инфектирани с рекомбинантен бакуловирус, съдържащ сДНК енкодираща човешка мастоцитна химаза, се пречиства с хепарин Sepharose (Pharmacia). След като тя се активира по-нататък по метода, описан от Murakami et al. (Journal of Biological Chemistry 270: 2218, 1995), се пречиства с хепарин Sepharose, за да се получи активирана човешка мастоцитна химаза.

#### Пример 23.

Определяне активността на инхибиране на рекомбинантна човешка мастоцитна химаза

След като DMSO разтвор (2 microl), съдържащ съединение от изобретението, се прибави към 50 microl буфер А (0.5 - 3.0 M NaCl, 50 mM трис-HCl, pH 8.0), съдържащ 1 - 5 ng от активираната човешка мастоцитна химаза, получена в пример 22, се прибавя 50 microl буфер А, съдържащ като субстрат 0.5 mM сукцинил-аланил-хистидил-пролил-фенилаланилпаранитроанилид (Wacchem) и сместа се оставя да взаимодейства при стайна температура 5 min. За оценяване на инхибиторската активност се измерват промените в абсорбцията при 405 nm по отношение на времето.

В резултат  $IC_{50} =$  не по-малки от 1 nM и

по-малки от 10 нМ се наблюдават при съединенията с No 63, 64, 65, 143, 174, 256, 264, 272, 311, 354, 319, 349, 358, 395, 401 и 402. IC50 = не по-малки от 10 нМ и не по-големи от 100 нМ се наблюдават при съединенията с No 37, 50, 84, 115, 117, 119, 121, 123, 130, 147, 168, 256, 320, 321, 324, 352, 355, 364, 380, 392, 398, 444, 455, 459, 460, 506, 863, 866 и 869.

Както вече беше казано, бензимидазолите производни от изобретението проявяват силна химазна инхибиторска активност. Така бе намерено, че бензимидазолите производни от изобретението са клинично приложими инхибиторни вещества за човешка химазна активност и могат да се използват за предпазване и/или лечение на различни заболявания, при които участва човешка химаза.

Пример 24.

Получаване на таблетки

Всяка таблетка съдържа:

съединение No 37	50 mg
лактоза	230 mg
картофено нишесте	80 mg
поливинилпирилодон	11 mg
магнезиев стеарат	5 mg

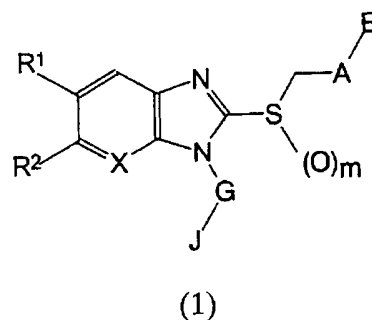
Съединението от изобретението (съединението от пример 2), лактоза и картофеното нишесте се смесват, сместа се навлажнява равномерно с 20 % поливинилпирилодон в етанол. Сместа се пресява през 2 мм сито, суши се при 45°C и се прекарва отново през сито с 15 мм меша. Така получените гранули се смесват с магнезиев стеарат и се компримират в таблетки.

Приложимост

Тиобензимидазолите производни от изобретението и техните медицински приемливи соли проявяват силна активност като инхибитори на човешка химаза. Те могат да се използват като човешки химазни инхибитори като клинично приложими предпазни и/или лекарствени средства при възпалителни заболявания, алергични заболявания, заболявания на дихателните органи, заболявания на кръвоносните органи или заболявания, свързани с костно-хрущялния метаболизъм.

### Патентни претенции

1. Тиобензимидазолово производно, представено със следната формула (1):



в която

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> едновременно или независимо един от друг означават водороден атом, халоген, трихалогенметилова група, циано, хидроксид, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома, или алкокси групи с 1 до 4 въглерода или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> заедно образуват -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- или -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, в които въглеродите могат да са заместени с една или повече алкилови групи, притежаващи 1 до 4 въглерода;

A означава заместена или незаместена линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена ариленова група с 6 до 11 въглерода или заместена или незаместена хетероарилена група, притежаваща 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислородни, азотни и серни атоми в пръстена, в който заместителят представлява халогенен атом, OH, NO<sub>2</sub>, CN, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода (заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка), линейна или разклонена алкилтио група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкилсулфонилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ацилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ациламино група, притежаваща 1 до 6 въглерода, трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенолова група, оксо, или фенокси група, която може да е заместена с един или повече халогенни атоми, и в която заместителите могат независимо да са заместени на едно или повече места в пръстена или в алкиловата група;

E означава COOR<sup>3</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>, CONHR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, тетразолова група, 5-оксо-1,2,4-ок-

50

72

садиазолова група или 5-оксо-1,2,4-тиадиазолова група, в която  $R^3$  означава водород или линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода;

G означава заместена или незаместена, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, които могат да са прекъснати с един или повече O, S,  $SO_2$  и  $NR^3$ , в която  $R^3$  има посочените по-горе значения, и заместителят представлява халогенен атом, OH,  $NO_2$ , CN, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода (заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка), трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенилова група или оксо група;

m означава цяло число от 0 до 2;

когато m означава 0 и A означава заместена или незаместена линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, тогава J означава заместена или незаместена, линейна, циклена или разклонена алкилова група, притежаваща 3 до 6 въглерода, заместена или незаместена арилова група със 7 до 9 въглерода, заместена арилова група с 10 до 11 въглерода, или заместена пиридилова група или заместен или незаместен фуранил, тиенил, пиримидил, бензофуранил, бензимидазол, хинолил, изохинолил, хиноксалил, бензоксадиазол, бензотиадиазол, индолил бензотиазол, бензотиенил или бензизоксазолилова група;

когато m означава 0 и A означава заместена или незаместена ариленова група, притежаваща 6 до 11 въглерода или e заместена или незаместена хетероариленова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена, тогава J означава заместена или незаместена арилова група с 6 до 11 въглерода или заместена или незаместена хетероарилова група с 4 до 10 въглерода, която може да съдържа един или повече кислорода, азота или серни атоми в пръстена;

когато m означава 1 или 2, тогава J означава заместена или незаместена, линейна, циклена или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена арилова група с 6 до 11 въглерода или за-

местена пиридилова група или заместен или незаместен фуранил, тиенил, пиримидил, бензофуранил, бензимидазол, хинолил, изохинолил, хиноксалил, бензоксадиазол, бензотиадиазол, индолил бензотиазол, бензотиенил или бензизоксазолилова група; в която заместителят представлява халоген, OH,  $NO_2$ , CN, линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкокси група, притежаваща 1 до 6 въглерода (заместителите могат да са свързани един към друг при съседни места чрез ацетална връзка), линейна или разклонена алкилтио група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена алкилсулфонилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ацилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода, линейна или разклонена ациламино група, притежаваща 1 до 6 въглерода, заместена или незаместена анилидна група, трихалогенметил, трихалогенметокси група, фенилова група, оксо група,  $COOR^3$  или фенокси група, която може да е заместена с един или повече халогенни атоми, и в която заместителите могат независимо да са заместени на едно или повече места в пръстена или в алкиловата група и

X означава CH или азотен атом;

или техни медицински приемливи соли (по-надолу назовани като "тиобензимидазолите производни от изобретението").

2. Тиобензимидазолите производни съгласно претенция 1, при които в горната формула (1), m е 0 или техни медицински приемливи соли.

3. Тиобензимидазолите производни съгласно претенция 1, при които в горната формула (1), m е 1 или техни медицински приемливи соли.

4. Тиобензимидазолите производни съгласно претенция 1, при които в горната формула (1), m е 2 или техни медицински приемливи соли.

5. Тиобензимидазолите производни съгласно претенция 1, при които в горната формула (1) m означава 0, A означава заместена или незаместена линейна или разклонена алкилова група, притежаваща 1 до 6 въглерода и J означава заместена или незаместена арилова група със 7 до 9 въглерода, заместена арилова група, притежаваща 10 до 11 въглерода или заместена пиридилова група или заместен или незаместен фуранил, тиенил, пиримидил, бензофуранил, бензимидазол, хинолил, изохинолил,

хиноксалил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, индолил бензотиазолил, бензотиенил или бензизоксазолилова група или тяхна медицински приемлива сол.

6. Тиобензимидазолови производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 75, при които в горната формула (1) G означава  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{S}$  или тяхна медицински приемлива сол.

7. Тиобензимидазолови производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 6, при които в горната формула (1) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> едновременно означават водороден атом, халоген, алкил, съдържащ от 1 до 4 въглеродни атома или алкокси групи с 1 до 4 въглерода или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо един от друг означават водороден атом, халоген, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома, алкокси групи с 1 до 4 въглерода, трихалогенметилова група, циано или хидрокси група или тяхна медицински приемлива сол.

8. Тиобензимидазолови производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 7, при които в горната формула (1) E означава COOH или тетраолова група или тяхна медицински приемлива сол.

9. Тиобензимидазолови производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 8, при които в горната формула (1) X означава CH или тяхна медицински приемлива сол.

10. Тиобензимидазолови производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 9, при които в горната формула (1)

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> едновременно означават водоро-

ден атом, халоген, алкил, съдържащ 1 до 4 въглеродни атома или алкокси групи с 1 до 4 въглерода или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо един от друг означават водороден атом, халоген, трихалогенметилова група, циано или хидрокси група, алкил, съдържащ от 1 до 4 въглеродни атома или алкокси групи с 1 до 4 въглерода;

A е етиленова група;

E е COOR<sup>3</sup> или тетраолова група, където

10 R<sup>3</sup> е водороден атом;

G с  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$  или  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$ ; m е 0;

J е заместен или незаместен бензотиенил или N-метилиндолилова група и

X е CH, или тяхна медицински приемлива сол.

11. Тиобензимидазолови производни съгласно всяка от претенциите от 1 до 10, притежаващи активност за инхибиране на човешка хишаза или тяхна медицински приемлива сол.

12. Фармацевтичен състав, характеризира се с това, че включва най-малко едно тиобензимидазолово производно съгласно всяка от претенциите от 1 до 11 или негова медицински приемлива сол и фармацевтично приемлив носител.

13. Използване на тиобензимидазолово производно съгласно всяка една от претенциите от 1 до 11 за производството на лекарствено средство за профилактика или лечение на заболяване, където споменатото заболяване е алергия, заболяване на респираторните органи или на кръвоносните органи, или заболяване на костния/хрущялен метаболизъм, или възпалително заболяване.

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б. Шикаланова

Пор. № 65273

Тираж: 40 СР