



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70953

(13) C2

(51) 7 C07D235/28, 471/04,  
A61K31/4184, 31/4188МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТІОБЕНЗІМІДАЗОЛУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) 2001021023

(22) 14.07.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/JP99/03799, 14.07.1999

(31) 10/200250

(32) 15.07.1998

(33) JP

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Мацумото Йосіюкі, JP, Такеучі Сусуму, JP,  
Хасе Наокі, JP

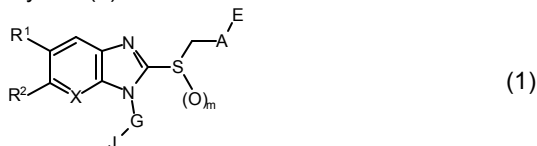
(73) ТЕЙДЗІН ЛІМІТЕД, JP

(56) US 5124336 A, 23.06.1992

US 5021443 A, 04.06.1991

J.Med.Chem., 1993, v. 36(9), pp. 1175-1187

(57) 1. Похідне тіобензімідазолу, що представлено формулою (1):



де  $R^1$  та  $R^2$ , одночасно або незалежно один від одного, являють собою атом водню, атом галогену, тригалогенметильну групу, ціаногрупу, гідроксигрупу, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю або алкоксигрупу з 1-4 атомами вуглецю або  $R^1$  та  $R^2$  разом утворюють  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-O-$  або  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ , де атоми вуглецю можуть бути заміщені однією або кількома алкільними групами з 1-4 атомами вуглецю;

A є простим зв'язком, заміщеною або незаміщеною лінійною чи розгалуженою алкіленою групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною чи незаміщеною ариленою групою з 6-11 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною гетероариленовою групою з 4-10 атомами вуглецю, що може містити в циклі один чи декілька атомів кисню, азоту та сірки, де замісником є атом галогену, OH,  $NO_2$ , CN, лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), лінійною або розгалуженою алкілтіогрупою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкілсульфонільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ацильною групою

з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ациламіногрупою з 1-6 атомами вуглецю, тригалогенметильною групою, тригалогенметоксигрупою, фенільною групою, оксогрупою чи феноксигрупою, що може бути заміщена одним або кількома атомами галогену, і де замісники можуть знаходитися незалежно в будь-якому одному або декількох положеннях циклу або алкіленою групою;

E означає  $COOR^3$ ,  $SO_3R^3$ ,  $CONHR^3$ ,  $SO_2NHR^3$ , тетразольну групу, 5-оксо-1,2,4-оксадіазольну групу або 5-оксо-1,2,4-тіадіазольну групу, де  $R^3$  є атомом водню або лінійною чи розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю;

G є заміщеною або незаміщеною лінійною чи розгалуженою алкіленою групою з 1-6 атомами вуглецю, яка може перериватися одним чи декількома O, S,  $SO_2$  та  $NR^3$ , де  $R^3$  має вказані вище значення, та замісник є атомом галогену, OH,  $NO_2$ , CN, лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), тригалогенметильною групою, тригалогенметоксигрупою, фенільною групою або оксогрупою;

m дорівнює цілому числу від 0 до 2;

коли m дорівнює 0, та A є заміщеною або незаміщеною лінійною або розгалуженою алкіленою групою з 1-6 атомами вуглецю, тоді J є заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною арильною групою з 7-9 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, що може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки;

коли m дорівнює 0, та A є заміщеною або незаміщеною ариленою групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероариленовою групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, тоді J є заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною арильною групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гете-

(13) C2

(11) 70953

(19) UA

роарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки; або

коли  $m$  дорівнює 0, та  $A$  є простим зв'язком, тоді  $J$  є заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною нафтильною групою або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, де замісником є атом галогену,  $\text{OH}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ , лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), лінійною або розгалуженою алкілтіогрупою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкілсульфонільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ацильною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ациламіногрупою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною анілідною групою, тригалогенметильною групою, тригалогенметоксигрупою, фенільною групою, оксогрупою, групою  $\text{COOR}^3$  або феноксигрупою, яка може бути заміщена одним або декількома атомами галогену, і де замісники можуть знаходитися незалежно в будь-якому одному або декількох положеннях циклу або алкіленової групи;

коли  $m$  дорівнює 1 або 2, тоді  $J$  є заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною чи незаміщеною арильною групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, де замісником є атом галогену,  $\text{OH}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ , лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), лінійною або розгалуженою алкілтіогрупою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкілсульфонільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ацильною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ациламіногрупою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною анілідною групою, тригалогенметильною групою, тригалогенметоксигрупою, фенільною групою, оксогрупою, групою  $\text{COOR}^3$  або феноксигрупою, яка може бути заміщена одним або декількома атомами галогену, і де замісники можуть знаходитися незалежно в будь-якому одному або декількох положеннях циклу або алкіленової групи; та

$X$  -  $\text{CH}$  або атом азоту;

або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

2. Похідне тіобензімідазолу за п. 1 наведеної вище формули (1), де  $A$  є заміщеною або незаміщеною лінійною або розгалуженою алкіленовою групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною ариленовою групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною або незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може

містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

3. Похідне тіобензімідазолу за пп.1 або 2 наведеної вище формули (1), де  $A$  є заміщеною або незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

4. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп.1, 2 або 3 наведеної вище формули (1), де  $m$  дорівнює 1, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

5. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп.1, 2 або 3 наведеної вище формули (1), де  $m$  дорівнює 2, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

6. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп.1, 2 або 3 наведеної вище формули (1), де  $m$  дорівнює 0,  $A$  є заміщеною або незаміщеною лінійною або розгалуженою алкіленовою групою з 1-6 атомами вуглецю, та  $J$  є заміщеною або незаміщеною арильною групою з 7-9 атомами вуглецю, заміщеною арильною групою з 10-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

7. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп.1, 2 або 3 наведеної вище формули (1), де  $m$  дорівнює 0,  $A$  є заміщеною або незаміщеною ариленовою групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, та  $J$  є заміщеною або незаміщеною арильною групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

8. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп.1-7 наведеної вище формули (1), де  $G$  означає  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ , або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

9. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп. 1-8, наведеної вище формули (1), де  $R^1$  та  $R^2$  одночасно означають атом водню, атом галогену, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю або алкоксигрупу з 1-4 атомами вуглецю, або  $R^1$  та  $R^2$  незалежно один від одного позначають атом водню, атом галогену, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, алкоксигрупу з 1-4 атомами вуглецю, тригалогенметильну групу, ціаногрупу або гідроксигрупу, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

10. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп.1-9 наведеної вище формули (1), де  $E$  означає  $\text{COOH}$  або тетразолну групу, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

11. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп. 1-10 наведеної вище формули (1), де  $X$  -  $\text{CH}$  або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

12. Похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп.1-11, або його прийнятна з медичної точки зору сіль, яка має активність, що інгібує хімазу людини.

13. Фармацевтична композиція, що містить щонайменше одне похідне тіобензімідазолу за будь-яким з пп.1-12 або його прийнятну з медичної точки зору сіль та фармацевтично прийнятний носій.

14. Фармацевтична композиція за п.13, що є профілактичним та /або лікувальним засобом при захворюванні.

15. Фармацевтична композиція за п.14, що є профілактичним та /або лікувальним засобом при захворюванні, коли зазначеним захворюванням є запальне захворювання, алергія, захворювання органів дихання, захворювання органів системи кровообігу або захворювання, що викликане порушенням кістково-хрящового метаболізму.

Даний винахід відноситься до похідних тіобензімідазолу, що представлені формулою (1), та, конкретніше, до похідних тіобензімідазолу, що корисні як інгібітори хімазної активності в людини.

Хімаза є однією з нейтральних протеаз, що присутні у гранулах тучних клітин, і яку активно залучено в різні біологічні процеси, де беруть участь тучні клітини. Повідомляється про різну її дію, включаючи, наприклад, стимуляцію дегрануляції з тучних клітин, активацію інтерлейкіну-1 $\beta$  (1L-1 $\beta$ ), активацію протеази матриксу, розкладання фібронектину та колагену типу IV, стимуляцію вивільнення трансформуючого  $\beta$ -фактора росту (TGF- $\beta$ ), активацію речовини P та вазоактивного інтестинального (кишкового) поліпептиду (VIP), конверсію ангіотензину I (Ang I) в Ang II, конверсію ендотеліну і т.п.

Перераховане вище показує, що інгібітори зазначеної хімазної активності можуть бути перспективними як профілактичні та/або лікувальні засоби у випадку захворювань органів дихання, таких як бронхіальна астма, запальних /алергічних захворювань, наприклад, алергічного риніту, атонічного дерматиту та кропивниці; захворювань органів системи кровообігу, наприклад, склеротичних ушкоджень судин, інтраваскулярного стенозу, розладів периферичного кровообігу, ниркової та серцевої недостатності; захворювань, викликаних порушенням кістково-хрящового метаболізму, таких як ревматоїдний артрит та остеоартрит, і подібних захворювань.

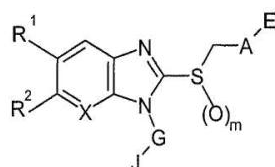
Як інгібітори хімазної активності відомі похідні триазину (публікація заявки, що не пройшла експертизу, на патент Японії (Кокаї) №8-208654); похідні гідантоїну (публікація заявки, що не пройшла експертизу, на патент Японії (Кокаї) №9-31061); похідні імідазолідину (заявка PCT WO 96/04248); похідні хіназоліну (заявка PCT WO 97/11941); похідні гетероциклічних амідів (заявка PCT WO 96/33974); і т.п. Однак, будова цих сполук цілком відрізняється від будови сполук згідно даного винаходу.

З іншого боку, аналоги сполук згідно даного винаходу описано в патенті США №5124336. У зазначеному патенті похідні тіобензімідазолу описано як такі, що володіють антагоністичною активністю по відношенню до тромбоксанового рецептора. Однак, у даному описі не вказано на активність зазначених сполук щодо інгібування хімази людини.

Таким чином, об'єктом даного винаходу є нові сполуки, потенційно та прийнятні клінічно інгібітори хімази людини.

Отже, після інтенсивних досліджень для досягнення вищевказаних цілей автори даного винаходу прийшли до перерахованого нижче в пп.1-15, що складає суть даного винаходу.

1. Похідна тіобензімідазолу, що представлена формулою (1)



(1)

де  $R^1$  та  $R^2$  одночасно або незалежно один від одного, є атомом водню, атомом галогену, тригалогенметильною групою, ціаногрупою, гідроксигрупою, алкільною групою з 1-4 атомами вуглецю або алкоксигрупою з 1-4 атомами вуглецю, або  $R^1$  та  $R^2$  разом утворюють -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-OH<sub>2</sub>-O- або -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, де атоми вуглецю можуть бути заміщені однією чи декількома алкільними групами з 1-4 атомами вуглецю;

A є простим зв'язком, заміщеною або незаміщеною лінійною чи розгалуженою алкіленою групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною чи незаміщеною ариленою групою з 6-11 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною гетероаріленою групою з 4-10 атомами вуглецю, що може містити в циклі один чи декілька атомів кисню, азоту та сірки, де замісником є атом галогену, OH, NO<sub>2</sub>, CN, лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), лінійною або розгалуженою алкілтіогрупою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкілсульфонільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ацильною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ациламіногрупою з 1-6 атомами вуглецю, тригалогенметильною групою, тригалогенметоксигрупою, фенільною групою, оксогрупою чи феноксигрупою, що може бути заміщена одним

або кількома атомами галогену, і де замісники можуть знаходитися незалежно в будь-якому одному або декількох положеннях циклу або алкіленової групи;

Е позначає  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^3$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^3$ , тетразольну групу, 5-оксо-1,2,4-оксадіазольну групу або 5-оксо-1,2,4-тіадіазольну групу, де  $\text{R}^3$  є атомом водню або лінійною чи розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю;

Г є заміщеною або незаміщеною лінійною чи розгалуженою алкіленовою групою з 1-6 атомами вуглецю, яка може перериватися одним чи декількома О, S,  $\text{SO}_2$  та  $\text{NR}^3$ , де  $\text{R}^3$  має вказані вище значення, та замісник є атомом галогену, OH,  $\text{NO}_2$ , CN, лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), тригалогенметильною групою, тригалогенметоксигрупою, фенільною групою або оксогрупою;

т дорівнює цілому числу від 0 до 2;

коли т дорівнює 0, та А є заміщеною або незаміщеною лінійною або розгалуженою алкіленовою групою з 1-6 атомами вуглецю, тоді J є заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною або розгалуженою алкільною групою з 3-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною арильною групою з 7-9 атомами вуглецю, заміщеною арильною групою з 10-11 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, що може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки;

коли т дорівнює 0, та А є заміщеною або незаміщеною ариленовою групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероаріленовою групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, тоді J є заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною арильною групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки; або

коли т дорівнює 0, та А є простим зв'язком, або коли т дорівнює 1 або 2, тоді J є заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною арильною групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, де замісником є атом галогену, OH,  $\text{NO}_2$ , CN, лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкоксигрупою з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), лінійною або розгалуженою алкіліогрупою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою алкілсульфонільною групою з 1-6 атомами вуглецю, лінійною або розгалуженою ацильною групою з 1-6 атомами вугле-

цю, лінійною або розгалуженою ациламіногрупою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною анілідною групою, тригалогенметильною групою, тригалогенметоксигрупою, фенільною групою, оксогрупою, групою  $\text{COOR}^3$  або феноксигрупою, яка може бути заміщена одним або декількома атомами галогену, і де замісники можуть знаходитися незалежно в будь-якому одному або декількох положеннях циклу або алкіленової групи; та

Х позначає СН або атом азоту;

або його сіль, прийнятну з медичної точки зору (що далі позначається "похідна тіобензімідазолу даного винаходу").

2. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1) А є заміщеною або незаміщеною лінійною або розгалуженою алкіленовою групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною ариленовою групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною або незаміщеною гетероаріленовою групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

3. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1) А є заміщеною або незаміщеною гетероаріленовою групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

4. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1) т дорівнює 1, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

5. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1) т дорівнює 1, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

6. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1) т дорівнює 0, А є заміщеною або незаміщеною лінійною або розгалуженою алкіленовою групою з 1-6 атомами вуглецю, та J є заміщеною або незаміщеною арильною групою з 7-9 атомами вуглецю, заміщеною арильною групою з 10-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

7. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1) т дорівнює 0, А є заміщеною або незаміщеною ариленовою групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероаріленовою групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, та J є заміщеною або незаміщеною арильною групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, або його сіль, прийнятна з медичної точки зору.

8. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1) G

позначає  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ , або його сіль, прийнята з медичної точки зору.

9. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1)  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  одночасно позначають атом водню, атом галогену, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю або алкоксигрупу з 1-4 атомами вуглецю, або  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  незалежно один від одного позначають атом водню, атом галогену, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, алкоксигрупу з 1-4 атомами вуглецю, тригалогенметильну групу, ціаногрупу або гідроксигрупу, або його прийнята з медичної точки зору сіль.

10. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1)  $\text{E}$  позначає  $\text{COOH}$  або тетразолъну групу, або його прийнята з медичної точки зору сіль.

11. Похідна тіобензімідазолу, яка характеризується тим, що в наведеній вище формулі (1)  $\text{X}$  позначає  $\text{CN}$ , або його прийнята з медичної точки зору сіль.

12. Похідна тіобензімідазолу, яка має активність, що інгібує хімазу людини, або його прийнята з медичної точки зору сіль.

13. Фармацевтична композиція, яка містить, щонайменше, одну похідну тіобензімідазолу або його прийнятну з медичної точки зору сіль та фармацевтично прийнятний носій.

14. Фармацевтична композиція, що є профілактичним та/або лікувальним засобом при захворюванні.

15. Профілактичний та/або лікувальний засіб, коли зазначеним захворюванням є запальне захворювання, алергія, захворювання органів дихання, захворювання органів системи кровообігу або захворювання, що викликане порушенням кістково-хрящового метаболізму.

Тепер даний винахід буде пояснюватися докладніше.

Вищевказані означення замісників у сполуках формули (1) згідно із даним винаходом відносяться до наступного.

$\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$ , одночасно або незалежно один від одного, позначають атом водню, атом галогену, тригалогенметильну групу, ціаногрупу, гідроксигрупу, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю або алкоксигрупу з 1-4 атомами вуглецю, або  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  разом утворюють  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  чи  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , де атоми вуглецю можуть бути заміщені однією чи кількома алкільними групами з 1-4 атомами вуглецю. Алкільною групою з 1-4 атомами вуглецю можна назвати метильну групу, етильну групу (н-, ізо-)пропільну групу та (н-, ізо-, втор-, трет-) бутильну групу, та кращою можна назвати метильну групу. Переважно,  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  одночасно позначають атом водню, атом галогену, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю або алкоксигрупу з 1-4 атомами вуглецю, або  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$ , незалежно один від одного є атомом водню, атом галогену, тригалогенметильною групою, ціаногрупою, гідроксигрупою, алкільною групою з 1-4 атомами вуглецю або алкоксигрупою з 1-4 атомами вуглецю. У даному випадку атомом галогену можна назвати атом фтору, атом хлору, атом бромі т.п., та

кращими можна назвати атом хлору й атом фтору. Алкільною групою з 1-4 атомами вуглецю можна назвати метильну групу, етильну групу (н-, ізо-)пропільну групу та (н-, ізо-, трет-)бутильну групу, та кращою можна назвати метильну групу. Алкоксигрупою з 1-4 атомами вуглецю можна назвати метоксигрупу, етоксигрупу, (н-, ізо-)пропоксигрупу та (н-, ізо-, втор-, трет-) бутоксигрупу, і кращою можна назвати метоксигрупу.

А є простим зв'язком, заміщеною або незаміщеною лінійною чи розгалуженою алкіленою групою з 1-6 атомами вуглецю, заміщеною або незаміщеною ариленою групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероаріленою групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один чи кілька атомів кисню, азоту та сірки. Віддати перевагу можна заміщеній або незаміщеній лінійній чи розгалуженій алкіленовій групі з 1-6 атомами вуглецю, заміщеній або незаміщеній ариленовій групі з 6-11 атомами вуглецю або заміщеній чи незаміщеній гетероаріленовій групі з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один чи декілька атомів кисню, азоту та сірки. Заміщеною або незаміщеною лінійною чи розгалуженою алкіленою групою з 1-6 атомами вуглецю можна назвати метиленову групу, етиленову групу, (н-, ізо-)пропіленову групу та (н-, ізо-, трет-) бутиленову групу, та кращою можна назвати етиленову групу. Як заміщену або незаміщену ариленову групу з 6-11 атомами вуглецю можна назвати феніленову групу, інденіленову групу та нафтіленову групу, і т.п., та кращою можна назвати феніленову групу. Як заміщену або незаміщену гетероаріленову групу з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, можна назвати піриділенову групу, фураніленову групу, тіофеніленову групу, імідазоленову групу, тіазоленову групу, піриміділенову групу, оксазоленову групу, ізоксазоленову групу, бензофеніленову групу, бензімідазоленову групу, хіноліленову групу, індоленову групу, бензотіазоленову групу і т.п., та кращими можна назвати піриділенову групу, фураніленову групу і тіофеніленову групу.

Крім того, використовуваними у даному випадку замісниками можна назвати атом галогену,  $\text{OH}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ , лінійну або розгалужену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену алкоксигрупу з 1-6 атомами вуглецю, де замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку, лінійну або розгалужену алкілтіогрупу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену алкілсульфонільну групу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену ацильну групу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену ациламіногрупу з 1-6 атомами вуглецю, тригалогенметильну групу, тригалогенметоксигрупу, фенільну групу або феноксигрупу, що можуть бути заміщені одним чи декількома атомами галогену. Вони можуть бути розміщені незалежно в будь-якому одному чи кількох положеннях циклу або алкіленої групи. Конкретно можна назвати  $\text{OH}$ , хлор, бром, нітрогрупу, метоксигрупу, ціаногрупу, метилендіоксигрупу, трифторметильну групу, метильну групу, етильну групу, (н-, ізо-)пропільну групу, (н-, ізо-, трет-)бутильну групу) і т.п.

Як Е можна назвати  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^3$ ,  $\text{CONHR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^3$ , тетразольну групу, 5-оксо-1,2,4-оксадіазольну групу або 5-оксо-1,2,4-тіадіазольну групу, та кращими можна назвати групу  $\text{COOR}^3$  або тетразольну групу. Використовуванням тут  $\text{R}^3$  можна назвати атом водню або лінійну чи розгалужену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, і кращими можна назвати атом водню, метильну групу, етильну групу або трет-бутильну групу, і найкращим можна назвати атом водню.

Г позначає заміщену або незаміщену лінійну чи розгалужену алкіленову групу з 1-6 атомами вуглецю, яка може перериватися одним або декількома O, S,  $\text{SO}_2$  та  $\text{NR}^3$ , де  $\text{R}^3$  має вказані вище значення, та замісником є атом галогену, OH,  $\text{NO}_2$ , CN, лінійну або розгалужену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену алкоксигрупу з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), тригалогенметильну групу, тригалогенметоксигрупу, фенільну групу або оксогрупу. Конкретно тут можна назвати групи  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$  і т.п., і кращими можна назвати групи  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ .

m дорівнює цілому числу від 0 до 2, та кращими значеннями можна назвати 0 або 2.

Коли m дорівнює 0, та A є заміщеною або незаміщеною лінійною чи розгалуженою алкіленовою групою з 1-6 атомами вуглецю, тоді J позначає заміщену або незаміщену лінійну, циклічну чи розгалужену алкільну групу з 3-6 атомами вуглецю, заміщену або незаміщену арильну групу з 7-9 атомами вуглецю, заміщену арильну групу з 10-11 атомами вуглецю, заміщену або незаміщену гетероарильну групу з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки. Кращими можна назвати заміщену арильну групу з 10-11 атомами вуглецю та заміщену або незаміщену гетероарильну групу з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки. Заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною чи розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю можна назвати (н-, ізо-) пропільну групу, (н-, ізо-, втор-, трет-)бутильну групу, (н-, ізо-, нео-, трет-) пентильну групу та циклогексильну групу. Заміщеною або незаміщеною арильною групою з 7-9 атомами вуглецю в даному випадку можна назвати інденільну групу, та заміщеною арильною групою з 10-11 атомами вуглецю можна назвати нафтильну групу. Заміщеною або незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, можна назвати піридинільну групу, фуранільну групу, тіофенільну групу, імідазольну групу, тіазольну групу, піримідинову групу, оксазольну групу, ізоксазольну групу, бензофуранову групу, бензімідазольну групу, хінолінову групу, ізохінолінову групу, хіноксалінову групу, бензоксадіазольну групу, бензотіадіазольну групу, індольну групу, N-метиліндольну групу, бензотіазольну групу, бензотіофенільну групу, бензізоксазольну групу та подібні групи, і кращою можна на-

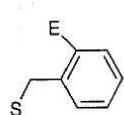
звати бензотіофенільну групу або N-метиліндольну групу.

Коли m дорівнює 0, та A є заміщеною або незаміщеною ариленовою групою з 6-11 атомами вуглецю або заміщеною чи незаміщеною гетероаріленовою групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, тоді J позначає заміщену або незаміщену лінійну, циклічну або розгалужену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, заміщену або незаміщену арильну групу з 6-11 атомами вуглецю або заміщену чи незаміщену гетероарильну групу з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, та кращою можна назвати заміщену або незаміщену арильну групу з 6-11 атомами вуглецю та заміщену або незаміщену гетероарильну групу з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки. Заміщеною або незаміщеною арильною групою з 6-11 атомами вуглецю можна назвати фенільну групу, інденільну групу, нафтильну групу та подібні групи, і кращою можна назвати фенільну групу або нафтильну групу. Заміщеною або незаміщеною лінійною, циклічною чи розгалуженою алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю та заміщеною або незаміщеною гетероарильною групою з 4-10 атомами вуглецю, яка може містити в циклі один або декілька атомів кисню, азоту та сірки, можна назвати групи, які описано вище. Як замісник, що тут використовується, можна назвати атом галогену, OH,  $\text{NO}_2$ , CN, лінійну або розгалужену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену алкоксигрупу з 1-6 атомами вуглецю (замісники можуть бути зв'язані один з одним у сусідніх положеннях за рахунок ацетального зв'язку), лінійну або розгалужену алкілтіогрупу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену алкілсульфонільну групу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену ацильну групу з 1-6 атомами вуглецю, лінійну або розгалужену ациламіногрупу з 1-6 атомами вуглецю, заміщену або незаміщену анілідну групу, тригалогенметильну групу, тригалогенметоксигрупу, фенільну групу або феноксигрупу, яка може бути заміщена одним або кількома атомами галогену. Вони можуть бути розміщені незалежно в будь-якому одному чи декількох положеннях циклу або алкільної групи. Конкретно, у даному випадку можна назвати OH, хлор, бром, нітрогрупу, метоксигрупу, ціаногрупу, метилендіоксигрупу, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, метильну групу, етильну групу, (н-, ізо-)пропільну групу, (н-, ізо-, втор-, трет-)бутильну групу, анілідну групу та подібні групи.

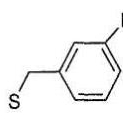
X позначає CH або атом азоту, та кращим значенням можна назвати CH.

Серед сполук формули (1) кращими є сполуки, конкретно описані в таблицях 1-40. Серед них найкращими є сполуки №№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 та 869.

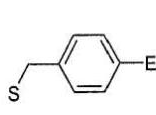
Групи A1-A21 та J1-J85, зазначені в таблицях 1-40, є групами, що наведено нижче, в яких E та G мають вказані вище значення.



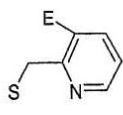
A1



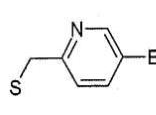
A2



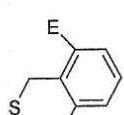
A3



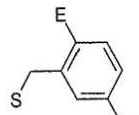
A4



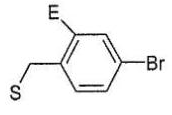
A5



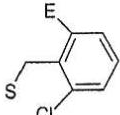
A6



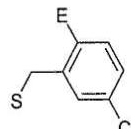
A7



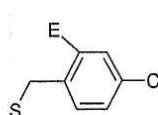
A8



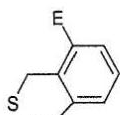
A9



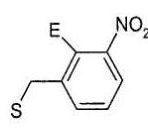
A10



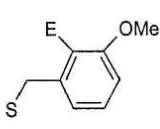
A11



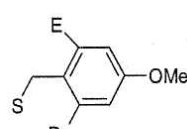
A12



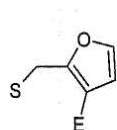
A13



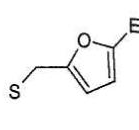
A14



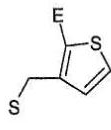
A15



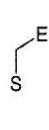
A16



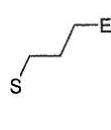
A17



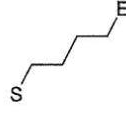
A18



A19



A20



A21



J1



J2



J3



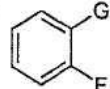
J4



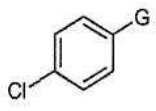
J5



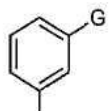
J6



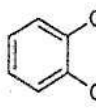
J7



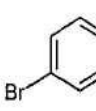
J8



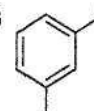
J9



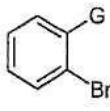
J10



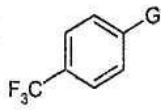
J11



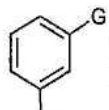
J12



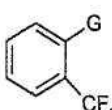
J13



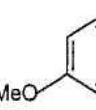
J14



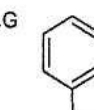
J15



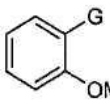
J16



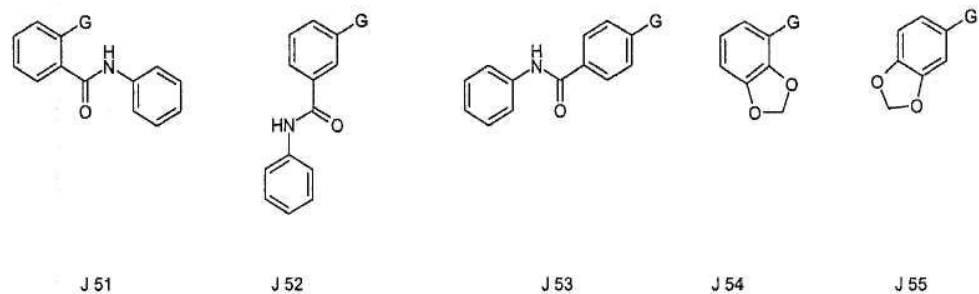
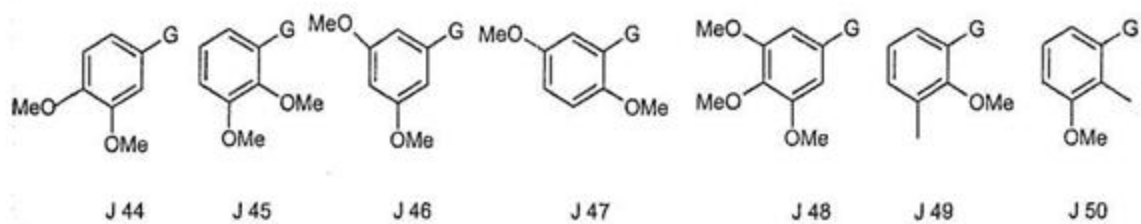
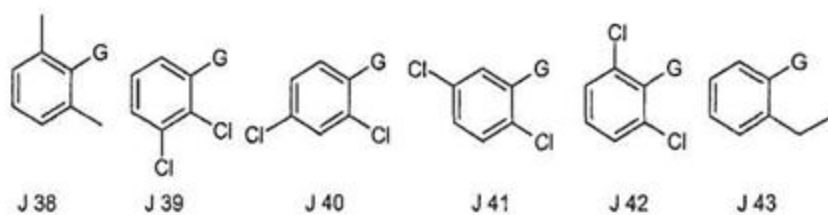
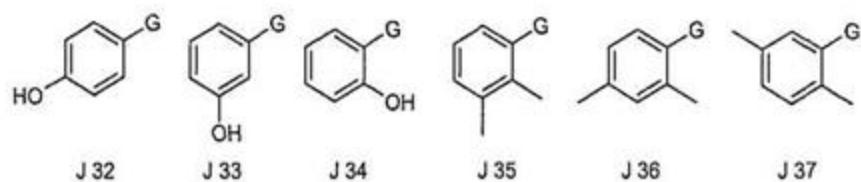
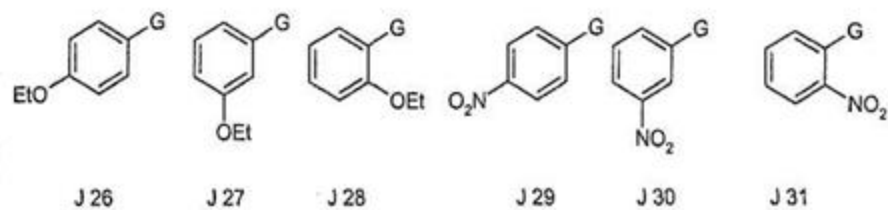
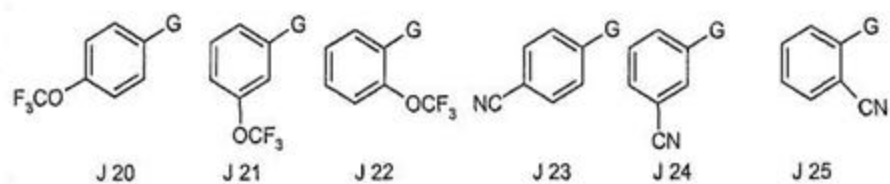
J17



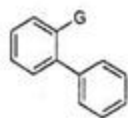
J18



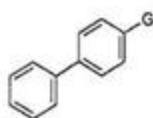
J19



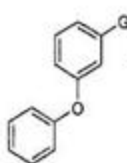




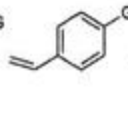
J 56



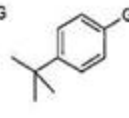
J 57



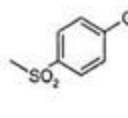
J 58



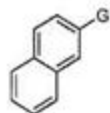
J 59



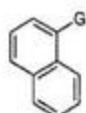
J 60



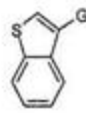
J 61



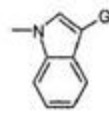
J 62



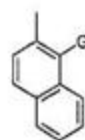
J 63



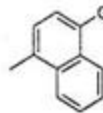
J 64



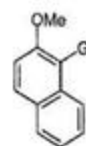
J 65



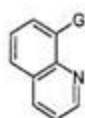
J 66



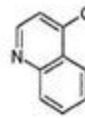
J 67



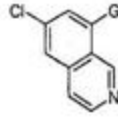
J 68



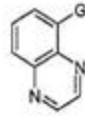
J 69



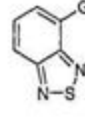
J 70



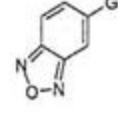
J 71



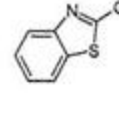
J 72



J 73



J 74



J 75



J 76



J 77



J 78



J 79



J 80



J 81



J 82



J 83



J 84



J 85

Таблица 1

Сполука №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
1	2	3	4	5	6	7	8	9
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	Al	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

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
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

Таблиця 2

Сполука №	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

Таблиця 3

Сполука №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
1	2	3	4	5	6	7	8	9
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>	154	0	CH

Продовження таблиці 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
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>	160	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>	172	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

Таблиця 4

Сполука №	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	Al	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>	118	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

Таблиця 5

Сполука №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
1	2	3	4	5	6	7	8	9
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	Al	COOH	CH <sub>2</sub>	123	0	CH

Продовження таблиці 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
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>	143	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

Таблиця 6

Сполука №	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

Таблица 7

Сполука №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
151	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
152	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J72	0	CH
153	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J73	0	CH
154	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J74	0	CH
155	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J75	0	CH
156	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J76	0	CH
157	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J77	0	CH
158	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J78	0	CH
159	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J79	0	CH
160	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J80	0	CH
161	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
162	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	0	CH
163	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	0	CH
164	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	0	CH
165	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J21	0	CH
165	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J28	0	CH
167	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
168	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
169	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
170	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J43	0	CH
171	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J46	0	CH
172	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
173	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J54	0	CH
174	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
175	Cl	Cl	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH

Таблица 8

Сполука №	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

Таблица 9

Сполука №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m
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

Таблица 10

Сполука №	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-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
227	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
228	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
229	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
230	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
231	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
232	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J4	0	CH
233	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J10	0	CH
234	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J18	0	CH
235	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
236	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
237	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
238	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
239	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
240	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
241	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
242	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
243	OMe	OMe	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J71	0	CH
244	F	F	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J35	0	CH
245	F	F	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
246	F	F	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	0	CH
247	F	F	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	0	CH
248	F	F	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
249	F	F	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
250	F	F	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH

Таблица 11

Сполука №	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

Таблица 12

Сполука №	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

Таблица 13

Сполука №	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>r</sub> CH <sub>r</sub>	J1	0	CH
305	Me	Me	A3	COOH	CH <sub>r</sub> CH <sub>r</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

Таблица 14

Сполука №	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>	139	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>	139	0	CH



Таблица 15

Сполука №	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>	163	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>	J1	0	CH
371	Me	Me	A14	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH
372	Me	Me	A14	COOH	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>	J1	0	CH
375	Me	Me	A16	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	0	CH

Таблица 16

Сполука №	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>	164	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

Таблица 17

Сполука №	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

Таблица 18

Сполука №	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>	J54	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
435	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

Таблица 19

Сполука №	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

Таблица 20

Сполука №	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
473	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	CF <sub>3</sub>	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
488	CF <sub>3</sub>	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
489	CF <sub>3</sub>	H	A20	COOH	CH <sub>2</sub>	J67	0	CH
490	CF <sub>3</sub>	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	C	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

Таблица 21

Сполука №	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>	л	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

Таблица 22

Сполука №	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>	137	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

Таблица 23

Сполука №	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

Таблица 24

Сполука №	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
282	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	J35	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

Таблица 25

Сполука №	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	J5	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

Таблица 26

Сполука №	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	o-	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

Таблица 27

Сполука №	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

Таблица 28

Сполука №	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	J 23	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

Таблица 29

Сполука №	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

Таблица 30

Сполука №	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



Таблица 31

Сполука №	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

Таблица 32

Сполука №	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

Таблица 33

Сполука №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
801	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	J8	0	CH
802	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	J9	0	CH
803	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	J10	0	CH
804	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J81	0	CH
805	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J82	0	CH
806	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J83	0	CH
807	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J84	0	CH
808	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J85	0	CH
809	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J81	0	CH
810	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J82	0	CH
811	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J83	0	CH
812	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J84	0	CH
813	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J85	0	CH
814	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	J1	1	CH
815	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J1	1	CH
816	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
817	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
818	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
819	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH
820	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J64	1	CH
821	Me	Me	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J65	1	CH
822	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J37	1	CH
823	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J39	1	CH
824	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J50	1	CH
825	H	H	A1	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	1	CH

Таблица 34

Сполука №	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

Таблица 35

Сполука №	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>	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

Таблица 36

Сполука №	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

Таблица 37

Сполука №	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	H
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	9	CH
925	H	H	A18	COOH	CH <sub>2</sub>	J63	2	CH

Таблица 38

Сполука №	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	H
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

Таблиця 39

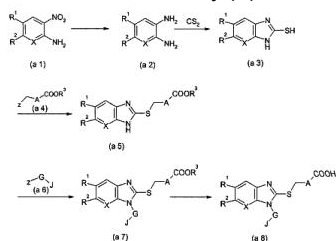
Сполука №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SCH <sub>2</sub> -A	E	G	J	m	X
951	H	H	A20	COOH	CH <sub>1</sub>	J65	2	N
952	Me	Me	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
953	Me	Me	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
954	Me	Me	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
955	Me	Me	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
956	H	H	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
957	H	H	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
958	H	H	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
959	H	H	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
960	Cl	Cl	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
961	Cl	Cl	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
962	Cl	Cl	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
963	Cl	Cl	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
964	H	H	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J37	0	N
965	H	H	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J63	0	N
966	H	H	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J64	0	N
967	H	H	A1	тетразол	CH <sub>2</sub>	J65	0	N
968	H	H	A4	тетразол	CH <sub>2</sub>	137	0	CH
969	H	H	A4	тетразол	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
970	H	H	A4	тетразол	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
971	H	H	A4	тетразол	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH
972	H	H	A18	тетразол	CH <sub>2</sub>	J37	0	CH
973	H	H	A18	тетразол	CH <sub>2</sub>	J63	0	CH
974	H	H	A18	тетразол	CH <sub>2</sub>	J64	0	CH
975	H	H	A18	тетразол	CH <sub>2</sub>	J65	0	CH

Таблиця 40

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

Похідну тіобензімідазолу (1) згідно даного винаходу, де E позначає COOH, та m дорівнює 0, можна одержати за допомогою методів синтезу (A) або (B), які описано нижче.

#### Спосіб синтезу (A)



У зазначених на схемі формулах Z представляє галоген, і R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, G, J та X мають значення, вказані вище.

Відповідно до зазначеного способу, відновлюють нітрогрупу похідної 2-нітроаніліну (a1) та одержують ортофенілендіамін (a2). Взаємодією цього діаміну з CS<sub>2</sub> одержують сполуку (a3), з якою вводять у взаємодію галогензаміщений складний ефір (a4) і одержують (a5). Цю сполуку вводять у взаємодію з галогензаміщеною похідною (a6), і одержують (a7), яку піддають гідролізу та одержують похідну бензімідазолу (a8) згідно даного винаходу.

Відновлення нітрогрупи можна здійснити в

стандартних умовах каталітичного відновлення. Наприклад, здійснюють реакцію з газоподібним воднем у присутності каталізатора, такого як Pd-C при температурі від кімнатної до 100°C. З іншого боку, можна застосувати спосіб обробки з використанням цинку або олова у кислому середовищі або спосіб з використанням цинкової пудри в нейтральному чи лужному середовищі.

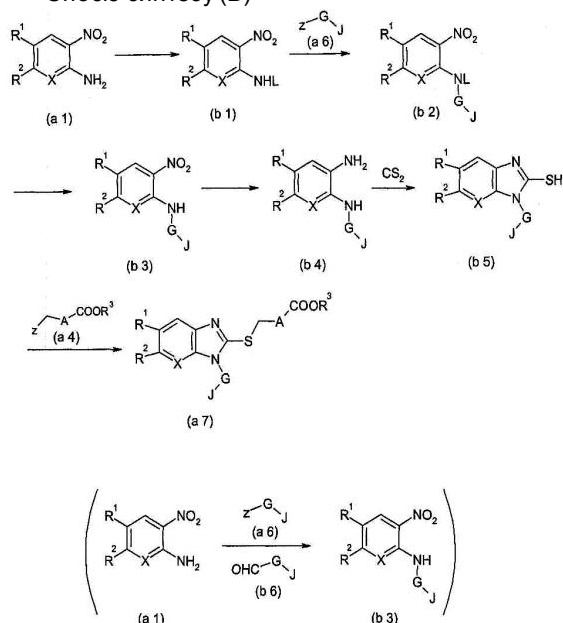
Взаємодію ортофенілендіаміну (a2) із CS<sub>2</sub> можна здійснити з використанням, наприклад, способу, описаного в J.Org.Chem., 19: 631-637, 1954, або в J.Med.Chem., 36: 1175-1187, 1993 (розчин в EtOH).

Взаємодію тіобензімідазолу (a3) та галогензаміщеного ефіру (a4) можна здійснити відповідно до умов звичайного 5-алкілювання, наприклад, у присутності основи, такої як NaN, Et<sub>3</sub>N, NaOH чи K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при температурі від 0°C до 200°C при перемішуванні.

Взаємодію тіобензімідазолу (a5) та галогензаміщеної похідної (a6) можна здійснити відповідно до умов звичайного N-алкілювання або N-ацилювання, наприклад, у присутності основи, такої як NaN, Et<sub>3</sub>N, NaOH чи K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при температурі від 0°C до 200°C при перемішуванні.

Для видалення захисної карбоксигрупи R<sup>3</sup>, застосовують, переважно, метод гідролізу з використанням луку, такого, як гідроксид натрію, або кислоти, такої як трифтороцтова кислота.

#### Спосіб синтезу (B)

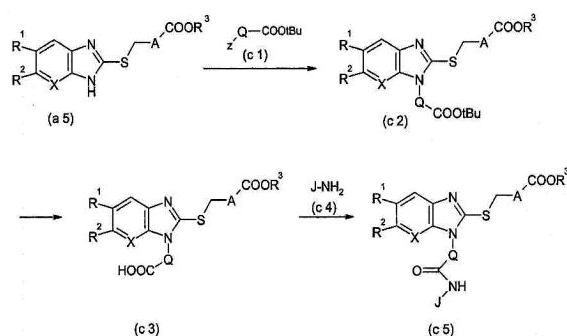


У відповідності до даного винаходу, аміногрупу похідної Z-нітроаніліну (a1) можна захистити групою L та одержати (b1). Цю сполуку вводять у взаємодію з галогензаміщеною похідною (a6) і одержують (b2), з подальшим видаленням захисної групи L та одержанням (b3). Нітрогрупу у (b3) відновлюють та одержують похідну ортофенілендіаміну (b4). Її вводять у взаємодію з CS<sub>2</sub> та одержують сполуку (b5), з якою вводять у взаємодію галогензаміщений ефір (a4), і одержують (a7), що можна гідролізувати та одержати похідну бензімідазолу згідно даного винаходу. З іншого боку, можна також одержати безпосередньо спо-

луку (b3), якщо ввести у взаємодію з галогензаміщеною похідною (a6) або похідною альдегіду (b6) похідну 2-нітроаніліну (ф1) без захисної групи. Як захисну групу L можна назвати трифтороацетильну групу, ацетильну групу, трет-бутоксикарбонільну групу, бензильну групу та подібні групи. Взаємодію похідної 2-нітроаніліну (a1) та похідної альдегіду (b6) можна здійснити у відповідності до умов звичайного гідроамінування з використанням відновника, такого як комплексний гідрід, наприклад, LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, NaB<sub>3</sub>CN, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, і т.п., або диборан, у такому розчиннику, як етанол, метанол та дихлоретан, при температурі від 0°C до 200°C. Інші реакції можна здійснити так само, як описано в способі (A).

Похідні тіобензімідазолу (1) згідно даного винаходу, де E позначає COOH, m дорівнює 0, і G позначає амідний зв'язок, можна одержати за допомогою способу синтезу (C), описаного нижче.

#### Спосіб синтезу (C)



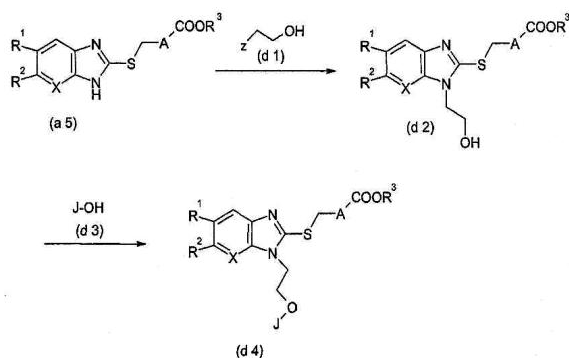
У приведених вище формулах Q позначає метиленову групу, феноленову групу і т.п., та Z позначає галоген. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, J та X мають значення, зазначені вище, за умови, що R<sup>3</sup> позначає собою захисну групу, таку як етильна група, метильна група і т.п., неактивну в кислому середовищі.

Відповідно до зазначеного способу, галогензаміщений складний трет-бутиловий ефір (c1) вводять у взаємодію з тіобензімідазолом (a5) і одержують сполуку (c2), яку піддають гідролізу в кислому середовищі й одержують (c3). Цю сполуку вводять у взаємодію з аміном (c4) і одержують (c5), що піддають гідролізу й одержують похідну бензімідазолу згідно даного винаходу.

Амідування-конденсацію можна здійснити звичайним способом з використанням агента конденсації. Агентом конденсації можна назвати DCC, DIPC, EDC=WSCI, WSCI-HCl, BOP, DPPA і т.п., що можна використовувати самостійно або в сполученні з HONSu, HOBT, HOObt і т.п. Цю реакцію можна здійснити в придатному розчиннику, такому як ТГФ, хлороформ, трет-бутанол і т.п., при температурі від 0°C до 200°C. Інші реакції можна здійснити так, як описано в способі синтезу (A).

Похідну тіобензімідазолу (1) згідно даного винаходу, де E позначає COOH, m дорівнює 0, і G позначає простий ефірний зв'язок, можна одержати за допомогою способу синтезу (D), описаного нижче.

#### Спосіб синтезу (D)



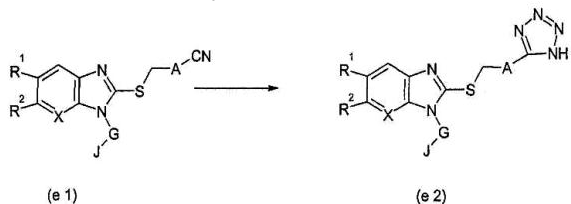
У наведених вище формулах Z позначає галоген, і  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, J та X мають значення, зазначені вище.

Відповідно до зазначеного способу, тіобензімідазол (a5) вводять у взаємодію, наприклад, з галогензаміщеним спиртом (d1) і одержують сполуку (d2). Її вводять у взаємодію з похідною фенолу (d3) і одержують простий ефір (d4), який піддають гідролізу й одержують похідну бензімідазолу (a8) згідно даного винаходу.

Етерифікацію можна здійснити з використанням фосфіну, такого як трифенілфосфін та трибутилфосфін, та азосполуки, такої як DEAD і TMAD, у придатному розчиннику, такому як N-метилморфолін і ТГФ, при температурі від 0°C до 200°C реакцією Міцунобу чи аналогічним їй реакціями. Інші реакції можна здійснити так, як описано в способі синтезу (A).

Похідну тіобензімідазолу (1) згідно даного винаходу, де E позначає тетразол, та m дорівнює 0, можна одержати за допомогою способу синтезу (E), описаного нижче.

#### Спосіб синтезу (E)



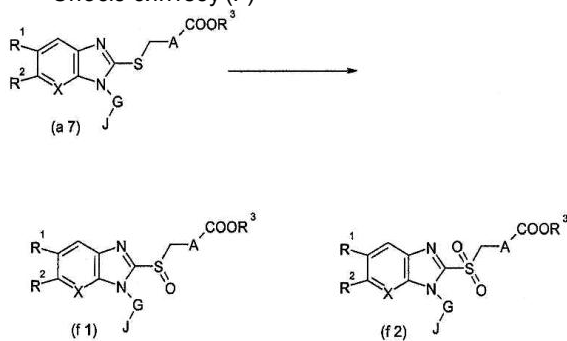
В наведених формулах  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, G, J та X мають значення, зазначені вище.

Нітрил (e1) вводять у взаємодію з різними азисполуками для перетворення на тетразол (e2).

Азисполукою можна назвати азид триалкілола, такий як азид триметилола, і азотоводневу кислоту або її амонієву сіль. Коли застосовують оловоорганічний азид, його використовують у 1-4-кратній молярній кількості щодо сполуки (e1). Коли застосовують азотоводневу кислоту або її амонієву сіль, можна використовувати 1-5-кратну молярну кількість азиду натрію або третинного аміну, такого як хлорид амонію та триетиламін, відносно сполуки (e1). Кожну реакцію здійснюють при температурі від 0°C до 200°C в розчиннику, такому як толуол, бензол і ДМФА.

Похідну тіобензімідазолу (1) згідно даного винаходу, де m дорівнює 1 чи 2, можна одержати за допомогою способу синтезу (F), описаного нижче.

#### Спосіб синтезу (F)



В наведених формулах  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, G, J та X мають значення, вказані вище.

Відповідно до зазначеного способу, тіобензімідазол (a7) можна ввести у взаємодію з пероксидом у придатному середовищі й одержати похідну сульфоксиду (f1) та /або похідну сульфону (f2). Як використовуваний пероксид можна назвати пербензойну кислоту, м-хлорпербензойну кислоту, пероцтову кислоту, пероксид водню та подібні сполуки, і як використовуваний розчинник можна назвати хлороформ, дихлорметан і т.п. Кількість сполуки (a7) щодо використовуваного пероксиду вибирають у відповідному широкому інтервалі, переважно, як правило, можна використовувати 1,2-5-кратну молярну кількість, але можна використовувати й іншу кількість. Кожну реакцію здійснюють, як правило, при температурі, приблизно, від 0°C до 50°C, і переважно - від 0°C до кімнатної температури, і, як правило, завершують приблизно через 4-20 годин.

Похідну бензімідазолу згідно даного винаходу при необхідності можна перетворити в прийнятну з медичної точки зору нетоксичну катіонвмісну сіль. Такою сіллю можна назвати сіль, що містить іон лужного металу, такий як  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ ; іон лужноземельного металу, такий як  $\text{Mg}^{2+}$  і  $\text{Ca}^{2+}$ ; іон металу, такий як  $\text{Al}^{3+}$  і  $\text{Zn}^{2+}$ ; або сіль органічної основи, такої як аміак, триетиламін, етилендіамін, пропандіамін, піролідін, піперидин, піперазин, піридин, лізин, холін, етаноламін, N,N-діетиетаноламін, 4-гідроксипіридин, глюкозамін та N-метилглюкамін. Серед них кращими є солі  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , лізину, холіну, N,N-диметиетаноламіну та N-метилглюкаміну.

Похідні бензімідазолу згідно даного винаходу інгібують хімазну активність у людини. Точніше, їх  $\text{IC}_{50}$  складає не більш 1000, переважно - не менш 0,01 та менш 1000, та найкраще - не менш 0,05 і менш 500. Похідні бензімідазолу згідно даного винаходу, що мають таку виняткову дію, що інгібуює хімазу людини, можна використовувати як клінічно прийнятні профілактичні та/або лікувальні засоби при різних захворюваннях.

Похідні бензімідазолу згідно даного винаходу можна вводити у вигляді фармацевтичних композицій разом з фармацевтично прийнятними носіями пероральним чи парентеральним способом після надання їм відповідних різних лікарських форм. Як парентеральні способи введення можна назвати внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий, введення крізь шкіру, ректальний, назальний способи введення та введення у вигляді крапель для очей.

Лікарські форми зазначених фармацевтичних композицій включають наступні форми. Наприклад, у випадку перорального введення можна назвати такі лікарські форми, як таблетки, пігулки, гранули, порошки, розчини, суспензії, сиропи і капсули.

У даному випадку таблетки формують звичайним способом з використанням фармацевтично прийнятного носія, такого як ексципієнт, засіб, що зв'язує, та засіб, що сприяє розсипанню. Пігулки, гранули і порошки також можна сформулювати звичайним способом з використанням ексципієнта і т.п. Розчини, суспензії та сиропи можна одержати звичайним способом з використанням ефірів гліцерину, спиртів, води, рослинних олій і т.п. Капсули можна одержати за допомогою заповнення капсули, виготовленої з желатину, гранулами, порошком і розчином.

Серед парентеральних препаратів препарати, призначені для внутрішньовенного, підшкірного і внутрім'язового введення, можна вводити за допомогою ін'єкцій. У випадку ін'єкцій похідну бензойної кислоти розчиняють у розчинній у воді рідині, такий як фізіологічний розчин, чи в нерозчинній у воді рідині, що містить органічний складний ефір, наприклад, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, і рослинну олію.

У випадку введення крізь шкіру можна використовувати такі лікарські форми, як мазі та креми. Мазі можна одержати за допомогою змішування похідного бензойної кислоти з жиром або ліпідом, вазеліном і т.п., а креми можна одержати за допомогою змішування похідної бензойної кислоти з емульгатором.

У випадку ректального введення для одержання супозиторій можна використовувати м'які желатинові капсули.

У випадку назального введення можна використовувати суміш, яка містить рідку чи порошкоподібну композицію. Як основу для рідкої композиції можна використовувати воду, фізіологічний розчин, фосфатний буфер, ацетатний буфер і т.п., й такі композиції також можуть вмішувати поверхнево-активну речовину, антиоксидант, стабілізатор, консервант та загусник. Як основу для порошкоподібної композиції можна назвати солі поліакрилової кислоти, добре розчинні у воді, нижчі алкілові ефіри целюлози, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, амілозу, пулунан і т.п., які поглинають воду, або целюлози, крохмалі, білки, смоли, зшиті вінілові полімери і т.п., які погано розчиняються у воді і, переважно, поглинають воду. З іншого боку, такі речовини можна комбінувати. Крім того, у випадку порошкоподібних композицій можна додавати антиоксидант, барвник, консервант, засіб, що дезінфікує, коригент і т.п. Такі рідкі та порошкоподібні композиції можна вводити з використанням, наприклад, пристрою для розпилення.

У випадку введення крапель для очей їх можна використовувати у вигляді водних або неводних крапель для очей. У випадку водних крапель для очей як розчинник можна використовувати воду, фізіологічний розчин і т.п. Коли як розчинник використовують стерильну воду, можна додавати засіб для суспендування,

таке як поверхнево-активна речовина, і полімерний загусник, щоб одержати суспензію водних крапель для очей. З іншого боку, можна додати такий солюбілізатор, як неіонна поверхнево-активна речовина, і одержати розчин водних крапель для очей. Для неводних крапель для очей як розчинник можна використовувати неводний розчинник для ін'єкцій, та можна їх застосовувати у вигляді розчину неводних крапель для очей.

У випадку, коли введення в очі здійснюють способом, відмінним від введення крапель для очей, можна використовувати такі лікарські форми, як мазь, розчин для примочок, наклейка (epipastic) та вкладиш.

У випадку назального або перорального введення можна здійснювати інгаляцію розчину або суспензії похідної бензімідазолу згідно даного винаходу зі звичайно використовуваним фармацевтичним ексципієнтом з використанням, наприклад, аерозолі для інгаляції, і т.п. З іншого боку, похідні бензімідазолу згідно даного винаходу у формі ліофілізованого порошку можна вводити в легені з використанням інгалятора, що дає можливість безпосереднього контакту з легенями.

До зазначених різних композицій при необхідності можна додавати фармацевтично прийнятні носії, такі як ізотонічний засіб, консервант, засіб, що дезінфікує, змочувач, буфер, емульгатор, засіб для диспергування, стабілізатор і т.п.

Для здійснення стерилізації таких композицій їх змішують з протимікробним засобом, обробляють, наприклад, шляхом фільтрації крізь фільтр, що затримує бактерії, нагрівають, опромінюють і т.п. З іншого боку, можна одержати стерильні тверді композиції, які можна використовувати за допомогою їх розчинення або суспендування у відповідному стерильному розчині безпосередньо перед застосуванням.

Дозування похідних бензімідазолу згідно даного винаходу змінюється в залежності від типу захворювання, способу введення, стану, віку, статі, маси тіла і т.п. пацієнта, але, як правило, у випадку перорального введення воно знаходиться в інтервалі від приблизно 1 до 500мг на добу кожному пацієнту, переважно - від 1 до 300мг на добу кожному пацієнту. У випадку парентерального введення, такого як внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, введення крізь шкіру, ректальне, назальне, крапель в очі й інгаляції, дозування може становити приблизно 0,1-100мг на добу кожному пацієнту, переважно - 0,3-30мг на добу кожному пацієнту.

Коли похідні бензімідазолу згідно даного винаходу використовують як профілактичний засіб, їх можна вводити відомими способами в залежності від конкретних умов.

Як хвороби, проти яких спрямовані профілактичні та/або лікувальні засоби згідно даного винаходу, можна назвати, наприклад, захворювання органів дихання, такі як бронхіальна астма, запальні/алергічні захворювання, такі як алергійний риніт, atopічний дерматит та кропивниця; захворювання органів системи кровообігу, такі як склеротичні ушкодження судин, інтраваскулярний стеноз, розлади периферійного кровообігу, ниркова та серцева недостатність; захворювання,



викликані порушенням кістково-хрящового метаболізму, такі як ревматоїдний артрит та остеоартрит.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення винаходу

Далі даний винахід буде пояснюватися докладніше з посиланням на препаративні приклади, робочі приклади та приклади випробувань. Однак слід зазначити, що ці приклади ні в якому разі не обмежують обсяг винаходу.

Приклад-посилання 1. Одержання 5,6-диметилбензімідазол-2-тіолу.

До 5,6-диметилортофенілендіаміну (4,5г, 33ммоль) у піридині (40мл) додають сірковуглець (40мл, 0,66ммоль). Одержаний розчин кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 18 годин, до суміші додають воду, після чого суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом магнію її концентрують, і залишок сушать при зниженому тиску при 80°C протягом 6 годин, та одержують названу в заголовку сполуку (4,1г, вихід 70%).

Приклад-посилання 2. Одержання метилового ефіру 2-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти

До одержаного 5,6-диметилбензімідазол-2-тіолу (89мг, 0,50ммоль) у диметилформаміді (2мл) додають триетиламін (84мкл, 0,6ммоль) та метиловий ефір 2-бромметилбензойної кислоти (137мг, 0,6ммоль). Після перемішування одержаного розчину при 80°C протягом 1,5 годин додають воду, і потім суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом магнію її концентрують, і залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=3:1), та одержують названу в заголовку сполуку (146мг, вихід 90%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням мас-спектрометрії у поєднанні з рідинною хроматографією (ЖХ-м.-с). Обчислено  $M=326,11$ , знайдено  $(M+H)^+=327,2$ .

Приклад-посилання 3

Способом, подібним до способу в прикладі-посиланні 2, одержують сполуки, які перераховано далі. Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Етиловий ефір 3-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил)піридин-2-карбонової кислоти

Обчислено  $M=341,12$ , знайдено  $(M+H)^+=342,2$ .

Метиловий ефір 2-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил)фуран-3-карбонової кислоти

Обчислено  $M=316,09$ , знайдено  $(M+H)^+=317,2$ .

Метиловий ефір 3-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил)тіофен-2-карбонової кислоти

Обчислено  $M=332,07$ , знайдено  $(M+H)^+=333,2$ .

Метиловий ефір 2-(бензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти

Обчислено  $M=298,08$ , знайдено  $(M+H)^+=299,2$ .

Етиловий ефір 3-(бензімідазол-2-ілтіо)метил)піридин-2-карбонової кислоти

Обчислено  $M=313,09$ , знайдено  $(M+H)^+=314,2$ .

Метиловий ефір 3-(бензімідазол-2-ілтіо)метил)тіофен-2-карбонової кислоти

Обчислено  $M=304,03$ , знайдено  $(M+H)^+=305,2$ .

Метиловий ефір 2-(бензімідазол-2-ілтіо)метил)фуран-3-карбонової кислоти

Обчислено  $M=288,06$ , знайдено  $(M+H)^+=289,2$ .

Метиловий ефір 4-бензімідазол-2-ілтіобутанової кислоти

Обчислено  $M=264,09$ , знайдено  $(M+H)^+=265,2$ .

Метиловий ефір 2-((5,6-дихлорбензімідазол-2-ілтіо)метил)5-хлорбензойної кислоти

Обчислено  $M=399,96$ , знайдено  $(M+H)^+=401,2$ .

Метиловий ефір 2-(бензімідазол-2-ілтіо)метил)5-хлорбензойної кислоти

Обчислено  $M=332,04$ , знайдено  $(M+H)^+=333,2$ .

Етиловий ефір 4-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)бутанової кислоти

Обчислено  $M=292,12$ , знайдено  $(M+H)^+=293,40$ .

Метиловий ефір 2-((5,6-дихлорбензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти

Обчислено  $M=366,00$ , знайдено  $(M+H)^+=367,0$ .

Метиловий ефір 2-((5,6-дихлорбензімідазол-2-ілтіо)метил)піридин-3-карбонової кислоти

Обчислено  $M=366,99$ , знайдено  $(M+H)^+=368,0$ .

Приклад 1. Одержання сполуки №143

У попередньо висушену реакційну посудину завантажують гібрид натрію (11мг, 0,306ммоль) та 2мл тетрагідрофурану. До суміші додають метиловий ефір 2-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (50мг, 0,153ммоль) і 1-хлорметилнафталін (69мкл, 0,459ммоль), одержану суміш перемішують при 60°C протягом 45 хвилин. Додають воду і потім суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом натрію її концентрують, залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), одержують метиловий ефір 2-((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)-бензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (вихід 32%).

До метилового ефіру 2-((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)бензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (23мг, 0,08ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) та метанолі (0,5мл) додають 4N водний розчин гідроксиду натрію (0,25мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин для припинення реакції додають 6N соляну кислоту і потім суміш екстрагують етилацетатом. Етилацетатну фазу промивають міцним розсолем і потім сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарюють при зниженому тиску й одержують названу в заголовку сполуку (24мг, вихід кількісний).

Сполуку ідентифікують за молекулярною ма-

67

сою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено M=452,16, знайдено  
(M+N)<sup>+</sup>=453,2,  
Приклад 2

Способом, подібним до способу в робочому прикладі 1, синтезують сполуки, зазначені в таблицях 41-45, використовуючи сполуки, отримані в прикладах-посиланнях 2 або 3, та різні галогензаміщені похідні, Сполуки ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Таблиця 41

Сполука №	Обчислена М	Знайдено (M+N) <sup>+</sup>	Вихід (заг.),%
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

Таблиця 42

Сполука №	Обчислена М	Знайдено (M+N) <sup>+</sup>	Вихід (заг.),%
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

70953

68

122	470.06	471.0	37
123	430.17	431.3	57

Таблиця 43

Сполука №	Обчислена М	Знайдено (M+N) <sup>+</sup>	Вихід (заг.),%
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

Таблиця 44

Сполука №	Обчислена М	Знайдено (M+N) <sup>+</sup>	Вихід (заг.),%
1	2	3	4
544	476.18	377.2	62
50	418.14	419.2	42
459	382.03	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

Продовження таблиці 44

1	2	3	4
355	504.02	505.0	26
174	492.05	493.0	89
358	526.01	527.1	38

Таблиця 45

Сполука №	Обчислена M	Знайдено (M+N)+	Вихід (заг.),%
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

## Приклад 3. Одержання сполуки №547

До 5,6-диметилбензімідазол-2-тіолу (236мг, 1,32ммоль) у 2мл диметилформаміду додають триетиламін (276мкл, 1,98ммоль) і трет-бутиловий ефір 2-(брометил) бензойної кислоти (538мг, 1,99ммоль), та перемішують суміш при 80°C протягом 3 годин. Після завершення реакції додають воду, і потім суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом натрію її концентрують, залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=3:1) та одержують трет-бутиловий ефір 2-((5,6-диметил-бензімідазол-2-ілтіо)метил) бензойної кислоти (288мг, вихід 59%).

Трет-бутиловий ефір 2-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (30мг, 0,082ммоль) розчиняють у 3мл хлороформу, до одержаного розчину послідовно додають триетиламін (17мкл, 0,123ммоль) і бензоїлхлорид (14мкл, 0,123ммоль) та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції додають воду, і потім суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом натрію її концентрують, одержують трет-бутиловий ефір 2-((5,6-диметил-1-фенілкарбоніл) бензімідазол-2-ілтіо)метил) бензойної кислоти (38мг, вихід кількісний).

Трет-бутиловий ефір 2-((5,6-диметил-і-бензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти розчиняють у 1мл дихлорметану, до одержаного розчину додають трифтороцтову кислоту (1мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Після завершення реакції розчинник випаровують при зниженому тиску, залишок сушать протягом ночі, і одержують названу в заголовку сполуку (33мг, вихід кількісний).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=416,12$ , знайдено  $(M+N)^+=417,0$ .

## Приклад 4. Одержання сполуки №561

Названу в заголовку сполуку одержують способом, подібним до способу в робочому прикладі 3.

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=452,09$ , знайдено  $(M+N)^+=453,2$ .

## Приклад-посилання 4. Одержання 3-(нафтилметил)імідазол-5(4-b)піридин-2-тіолу

До 2-аміно-3-нітропіридину (1680мг, 12ммоль) у диметилформаміді (20мл) додають гідрид натрію (75мг, 0,55ммоль) та 1-хлорметилнафталін (74мкл, 0,55ммоль). Після перемішування одержаного розчину при 80°C протягом 17 годин до нього додають воду та екстрагують суміш етиловим ефіром. Після висушування ефірної фази над безводним сульфатом магнію її концентрують і залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=4:1), одержують нафтилметил(3-нітро-(2-піридил)амін (903мг, вихід 27%).

До нафтилметил(3-нітро(2-піридил)аміну (900мг, 3,2ммоль) у етанолі (40мл) додають 90,0мг 10% Pd-C. Після перемішування одержаного розчину при 50°C протягом 8 годин в атмосфері водню його фільтрують через целіт для видалення Pd-C. Отриманий розчин концентрують та одержують (3-аміно(2-піридил)нафтилметиламін (860мг, вихід 99%). До одержаного (3-аміно(2-піридил)нафтилметиламіну (860мг, 3,2ммоль) у етанолі (20мл) додають сірковуглець (6,1мл, 102ммоль). Після кип'ятіння одержаного розчину із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 12 годин його залишають при кімнатній температурі на 5 годин. Осад, що випав, відфільтровують і три рази промивають етанолом (5мл). Його сушать при 80°C при зниженому тиску протягом 5 годин і одержують названу в заголовку сполуку (555мг, вихід 56%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=291,08$ , знайдено  $(M+N)^+=292,3$ .

## Приклад-посилання 5. Одержання 3-((2,5-диметилфеніл)метил)імідазол-5(4-b)піридин-2-тіолу.

Названу в заголовку сполуку синтезують способом, подібним до способу в прикладі-посиланні 4.

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=269,01$ , знайдено  $(M+N)^+=270,2$ .

Приклад 5. Одержання сполуки №256

3 використанням 3-(нафтилметил)імідазол(5,4-b)піридин-2-тіолу (30мг, 0,1ммоль), одержаного в прикладі-посиланні 4, способом, подібним до способу в прикладі-посиланні 2, одержують метиловий ефір 2-((3-(нафтилметил)імідазол(5,4-b)піридин-2-ілітіо)метил)бензойної кислоти (30мг, вихід 70%).

Одержаний у такий спосіб метиловий ефір 2-((3-(нафтилметил)імідазол(5,4-b)піридин-2-ілітіо)метил)бензойної кислоти (30мг, 0,068ммоль) піддають гідролізу способом, подібним до способу в прикладі 1 і одержують названу в заголовку сполуку (18,3мг, вихід 66%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=425,12$ , знайдено  $(M+N)^+=426,1$ .

Приклад 6.

Сполуки, зазначені в табл.46, синтезують з використанням сполук, одержаних у прикладах-посиланнях 4 та 5, і різних похідних галогензаміщених ефірів способом, подібним до способу в прикладі 5.

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Таблиця 46

Сполука №	Обчислена M	Знайдено $(M+N)^+$	Вихід (загальний), %
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

Таблиця 47

Сполука №	Обчислена M	Знайдено $(M+N)^+$	Вихід (загальний), %
321	428,13	429,2	27
354	461,10	462,2	20
460	379,14	380,2	19

Таблиця 48

Сполука №	Обчислена M	Знайдено $(M+N)^+$	Вихід (загальний), %
52	493,15	494,2	12
53	493,15	494,2	11

Приклад 7. Одержання сполуки №264

4-Метил-2-нітроанілін (913мг, 6ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (18мл), до одержаного розчину додають безводну трифтороцтову кислоту (1,00мл, 7,2ммоль) і суміш піддають кип'ятінню із зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрують при зниженому тиску, залишок сушать і одержують 4-метил-2-

нітротрифторацетанілід (1,396г, вихід 94%).

4-Метил-2-нітротрифторацетанілід (1,396г, 5,63ммоль) розчиняють у диметилформаміді (14мл), потім при кімнатній температурі послідовно додають карбонат калію (940мг, 6,80ммоль) та 1-хлорметилнафталін (1,15г, 6,51ммоль) і суміш нагрівають до 100°C. Через 1 годину 40 хвилин додають 5N водний розчин гідроксиду натрію (7,5мл) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Через 15 хвилин суміш охолоджують до кімнатної температури, додають воду (180мл) і залишають на ніч при 4°C. Кристали, що випали, відділяють та сушать, одержують ((1-нафтил)метил)(4-метил-2-нітрофеніл)амін (1,587г, вихід 96%).

До ((1-нафтил)метил)(4-метил-2-нітрофеніл)аміну (1,0021г, 3,43ммоль) додають етанол (5мл) та 1,4-Діоксан (5мл) і потім додають 2,058M водний розчин гідроксиду натрію (1мл) та кип'ятять суміш із зворотним холодильником на масляній бані. Через 15 хвилин масляну баню забирають і до суміші частинами додають цинкову пудру (897мг, 13,72ммоль). Потім суміш знову кип'ятять із зворотним холодильником на масляній бані протягом 2 годин. Через 2 години суміш концентрують при зниженому тиску, залишок розчиняють у етилацетаті (50мл) і розчин двічі промивають міцним розсолем (25мл). Після висушування над сульфатом магнію розчин концентрують при зниженому тиску, залишок сушать і одержують ((1-нафтил)метил)(2-аміно-4-метилфеніл)амін (943,1мг) у вигляді коричневого масла.

Після чого ((1-нафтил)метил)(2-аміно-4-метилфеніл)амін (943,1мг, 3,59ммоль) розчиняють в етанолі (6,4мл), до одержаного розчину додають сірковуглець (7мл, 116ммоль) і потім суміш кип'ятять із зворотним холодильником. Через 10 годин суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. До залишку додають етанол (2мл), суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та потім перемішують на льоду протягом 30 хвилин. Кристали, що утворилися, відділяють фільтруванням та сушать, і одержують ((1-нафтил)метил)-6-метил-бензімідазол-2-тіол (459,1мг, вихід 44%, 2 стадії).

((1-Нафтил)метил)-6-метилбензімідазол-2-тіол (431,1мг, 1,42ммоль) розчиняють у диметилформаміді (12мл), до одержаного розчину додають триетиламін (0,296мл, 2,12ммоль) і метиловий ефір 2-бромметилбензойної кислоти (390,1мг, 1,70ммоль), суміш гріють при 80°C. Через 5 годин 50 хвилин додають триетиламін (0,296мл, 2,12ммоль) та метиловий ефір 2-бромметилбензойної кислоти (325мг, 1,42ммоль) і суміш гріють протягом 1 години 10 хвилин. Потім суміш концентрують при зниженому тиску, залишок розчиняють у етилацетаті (80мл), розчин двічі промивають водою (30мл) і висушують над сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок кристалізують з етилацетату та гексану й одержують 410мг речовини, а маточну рідину очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =6:1) та добувають 87мг тієї ж

фракції, що й кристали - усього 497мг метилового ефіру 2-((1-((1-нафтил)метил)-6-метилбензімідазол-2-ілтію)метил)бензойної кислоти (вихід 78%).

Метилловий ефір 2-((1-((1-нафтил)метил)-6-метилбензімідазол-2-ілтію)метил)бензойної кислоти (497мг, 1,098ммоль) розчиняють у метанолі (10мл) та тетрагідрофурані (10мл) і до одержаного розчину додають 4N водний розчин гідроксиду літію (6,86мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин 30 хвилин до суміші для припинення реакції додають насичений водний розчин лимонної кислоти (10мл), суміш концентрують при зниженому тиску для зменшення кількості розчинника приблизно до 1/3 початкового об'єму, отриманий залишок розчиняють у етилацетаті (80мл) і п'ять разів промивають водою (20мл). Після концентрування органічного шару при зниженому тиску до залишку додають ацетонітрил (10мл), цей розчин знову концентрують при зниженому тиску й одержані кристали відділяють фільтруванням та сушать, одержують названу в заголовку сполуку (439,1мг, вихід 91%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=438,14$ , знайдено  $(M+N)^+=439,3$ .

Приклад 8. Одержання сполуки №272

Названу в заголовку сполуку одержують способом, подібним до способу в робочому прикладі 7.

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=454,14$ , знайдено  $(M+N)^+=455,3$ .

Приклад 9. Одержання сполуки №65

2-Нітроанілін (829мг, 6ммоль) та 1-метиліндолкарбоксальдегід (1242мг, 7,8ммоль) розчиняють у 20мл тетрагідрофурану, до одержаного розчину послідовно додають оцтову кислоту (200мкл) та  $NaBH(OAc)_3$  (5087мг, 24ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, потім здійснюють екстракцію етилацетатом, екстракт сушать над безводним сульфатом натрію і випаровують розчинник. Після очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =95:5) одержують ((1-метиліндол-3-іл)метил)(2-нітрофеніл)амін (264мг, вихід 18%).

((1-Метиліндол-3-іл)метил)(2-нітрофеніл)амін (264мг, 0,939ммоль) розчиняють у етанолі (10мл), до розчину додають Pd-C (50мг, 10% Pd, 0,047ммоль) і суміш перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі на протязі 6 годин. Після завершення реакції Pd-C відділяють фільтруванням, розчинник випаровують і одержують ((1-метиліндол-3-іл)метил)(2-амінофеніл)амін (212мг, вихід 90%).

((1-Метиліндол-3-іл)метил)(2-амінофеніл)амін (212мг, 0,845ммоль) розчиняють у піридині (1мл) і до розчину додають сірковуглець (1мл, 16,9ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 1 години. Після випаровування розчинника залишок очи-

щують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =2:1) і одержують ((1-метиліндол-3-іл)метил)бензімідазол-2-тіол (96мг, вихід 39%).

У попередньо висушену реакційну посудину завантажують гідрид натрію (12мг, 0,342ммоль) та диметилформамід (2мл). До цієї суміші додають ((1-метиліндол-3-іл)метил)бензімідазол-2-тіол (50мг, 0,171ммоль) і метилловий ефір 2-бромметилбензойної кислоти (59мг, 0,257ммоль) після чого суміш перемішують при 60°C протягом 1 години. До суміші додають воду та екстрагують суміш етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом натрію її концентрують, залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =2:1) і одержують метилловий ефір 2-((1-((1-метиліндол-3-іл)метил)бензімідазол-2-ілтію)метил)бензойної кислоти (54мг, вихід 74%).

До метилового ефіру 2-((1-((1-метиліндол-3-іл)метил)бензімідазол-2-ілтію)метил)бензойної кислоти (54мг, 0,122ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) та метанолі (1мл) додають 4N водний розчин гідроксиду літію (0,5мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі для припинення реакції додають 6N соляну кислоту, потім суміш екстрагують етилацетатом. Після промивання етилацетатної фази міцним розсолом її сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску й одержують названу в заголовку сполуку (48мг, вихід 92%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=427,14$ , знайдено  $(M+N)^+=428,2$ .

Приклад 10.

Сполуки, зазначені в наведеній вище табл.47, синтезують з використанням різних похідних галогензаміщених ефірів способом, подібним до способу в робочому прикладі 9. Сполуки ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Приклад 11. Одержання сполуки №51

Гідрид натрію (104мг, 2,86ммоль) та тетрагідрофуран (16мл) завантажують у попередньо висушену реакційну посудину. До суміші додають метилловий ефір 2-(бензімідазол-2-ілтію)метил)бензойної кислоти (428мг, 1,43ммоль) та трет-бутиловий ефір 2-(бромметил)бензойної кислоти (466мг, 3,46ммоль), потім суміш перемішують при 60°C протягом 50 хвилин. До суміші додають воду, потім суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом натрію її концентрують, залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =3:1) і одержують метилловий ефір 2-((1-((2-((трет-бутил)оксикарбоніл)феніл)метил)бензімідазол-2-ілтію)метил)бензойної кислоти (495мг, вихід 71%).

До метилового ефіру 2-((1-((2-((трет-бутил)оксикарбоніл)феніл)метил)бензімідазол-2-ілтію)метил)бензойної кислоти (248мг, 0,51ммоль) додають 4N розчин хлороводню (HCl) у діоксані

(1,28мл, 5,1ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після випаровування розчинника залишок сушать при зниженому тиску й одержують 2-((2-((2-метоксикарбоніл)феніл)метилтіо)бензімідазоліл)метил) бензойну кислоту (220мг, вихід кількісний).

2-((2-((2-метоксикарбоніл)феніл)метилтіо)бензімідазоліл)метил)бензойну кислоту (180мг, 0,42ммоль) розчиняють у хлороформі (6мл), до одержаного розчину послідовно додають НОБТ (68мг, 0,504ммоль), анілін (46мкл, 0,504ммоль), трет-бутанол (1,2мл) і EDCI (97мг, 0,504ммоль), суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До суміші додають воду, після чого здійснюють екстракцію дихлорметаном. Після висушування екстракту над безводним сульфатом натрію його фільтрують й випаровують розчинник. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =3:2), і одержують метиловий ефір 2-((1-((2-(N-фенілкарбамоіл)феніл)метилтіо)бензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (86мг, вихід 40%).

До одержаного в такий спосіб метилового ефіру 2-((1-((2-(N-фенілкарбамоіл)феніл)метилтіо)бензімідазол-2-ілтіо)метил) бензойної кислоти (86мг, 0,169ммоль) у тетрагідрофурані (2мл) та метанолі (1мл) додають 4N водний розчин гідроксиду літію (0,5мл), суміш перемішують при 60°C протягом приблизно 2 годин. Додають для припинення реакції 6N соляну кислоту і суміш екстрагують етилацетатом. Після промивання етилацетатної фази міцним розсолон її сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску й одержують названу в заголовку сполуку (83мг, вихід кількісний).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=493,15$ , знайдено  $(M+N)^+=494,2$ .

Приклад 12.

Способом, подібним до способу в робочому прикладі 11, із використанням різних ефірів похідних бензойної кислоти одержують сполуки, перераховані в наведеній вище табл.48.

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Приклад 13. Одержання сполуки №619

Гібрид натрію (400мг, 10,0ммоль) і диметилформамід (30мл) завантажують у попередньо висушену реакційну посудину. До суміші додають метиловий ефір 2-(бензімідазол-2-ілтіометил)бензойної кислоти (1500мг, 5,0ммоль) і трет-бутиловий ефір бромової кислоти (1463мг, 7,5ммоль), потім суміш перемішують при 80°C протягом 2 годин. До суміші додають воду, після чого суміш екстрагують ефіром. Після висушування ефірної фази над безводним сульфатом натрію її концентрують, залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =5:1) і одержують трет-бутиловий ефір 2-(2-((2-метоксикарбоніл)феніл)метилтіо)бензімідазоліл)

оцтової кислоти (1298мг, вихід 63%).

До трет-бутилового ефіру 2-(2-((2-метоксикарбоніл)феніл)метилтіо)бензімідазоліл) оцтової кислоти (1290мг, 3,13ммоль) додають трифтороцтову кислоту (15мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після випаровування розчинника залишок сушать при зниженому тиску й одержують 2-(2-((2-метоксикарбоніл)феніл)метилтіо)бензімідазоліл) оцтову кислоту (715мг, вихід 64%),

2-(2-((2-

Метоксикарбоніл)феніл)метилтіо)бензімідазоліл)оцтову кислоту (35мг, 0,1ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (3мл), до одержаного розчину додають анілін (11,2мг, 0,12ммоль) і EDCI (23мг, 0,12ммоль), потім суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До суміші додають воду, потім суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування екстракту над безводним сульфатом натрію його фільтрують та упарюють розчинник. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =3:2) і одержують метиловий ефір 2-((1-((N-фенілкарбамоіл)метил)бензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (27,5мг, вихід 64%).

Одержаний у такий спосіб метиловий ефір 2-((1-((N-фенілкарбамоіл)метил)бензімідазол-2-ілтіо)метил) бензойної кислоти (20мг, 0,046ммоль) піддають гідролізу тим самим способом, як у робочому прикладі 1, і одержують названу в заголовку сполуку (6,9мг, вихід 36%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=417,11$ , знайдено  $(M+N)^+=418,0$ .

Приклад 14

Способом, подібним до способу в прикладі 13, із використанням різних похідних аніліну одержують сполуки, перераховані в наведеній нижче табл.49.

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Таблиця 49

Сполука №	Обчислена М	Знайдено $(M+N)^+$	Вихід (загальний), %
622	431,13	432,3	5
621	431,13	432,3	5
620	431,13	432,3	21
637	447,13	448,2	13
636	447,13	448,1	23
635	447,13	448,3	44
642	442,11	443,2	27
657	467,13	468,1	19

Таблиця 50

Сполука №	Обчислена М	Знайдено $(M+N)^+$	Вихід (загальний), %
765	457,15	458,2	5
767	457,15	458,2	32

Таблиця 51

Сполука №	Обчислена М	Знайдено (М+Н) <sup>+</sup>	Вихід (загальний), %
866	434,13	43572	76
869	456,11	457,3	83
904	468,09	469,1	52
937	436,15	437,2	61

Таблиця 52

Сполука №	Обчислена М	Знайдено (М+Н) <sup>+</sup>	Вихід (загальний), %
953	476,18	477,2	36
985	428,18	429,2	67
977	400,15	401,4	2

Приклад-посилання 6. Одержання метилового ефіру 2-((1-(2-гідроксиетил)-5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил) бензойної кислоти

До одержаного в прикладі-посиланні 2 метилового ефіру 2-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (326мг, 1ммоль) у диметилформаміді додають карбонат калію (207мг, 1,5ммоль) та 2-брометанол (150мг, 1,2ммоль) і одержаний розчин перемішують при 80°C протягом 12 годин. Після завершення реакції реакційну суміш екстрагують ефіром і з екстракту випаровують розчинник. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексан:етилацетат =4:1) і одержують названу в заголовку сполуку (248мг, вихід 67%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено М=370,14, знайдено (М+Н)<sup>+</sup>=371,2.

Приклад 15. Одержання сполуки №736

До метилового ефіру 2-(((1-(2-гідроксиетил)-5,6-диметилбензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (45мг, 0,23ммоль) у N-метилморфоліні (3мл) додають PPh<sub>3</sub> (62мг, 0,24ммоль) і DEAD (10,6мл, 40% розчин у толуолі, 0,24ммоль) та перемішують суміш при кімнатній температурі. Через 10 хвилин до суміші додають фенол (11,3мг, 0,12ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник випаровують і залишок очищують за допомогою тонкошарової хроматографії (гексан:етилацетат =1:1), одержують метиловий ефір 2-((5,6-диметил-і-(2-феноксіетил)бензімідазол-2-ілтіо)метил) бензойної кислоти (44мг, вихід 81%).

З використанням метилового ефіру 2-((5,6-диметил-1-(2-феноксіетил)бензімідазол-2-ілтіо)метил)бензойної кислоти (35мг, 0,078ммоль) здійснюють гідроліз способом, подібним до способу в прикладі 1, та одержують названу в заголовку сполуку (31мг, вихід 94%). Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено М=432,15, знайдено (М+Н)<sup>+</sup>=433,2.

Приклад 16.

З використанням різних похідних фенолу за

способом, подібним до способу в прикладі 15, одержують сполуки, перераховані в наведеній вище табл.50.

Сполуки ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Приклад 17.

Одержання сполуки №825

До одержаного у прикладі 2 ефіру сполуки №68 (33мг, 0,075ммоль) у дихлорметані при охолодженні льодом додають 50-60% м-хлорпербензойну кислоту (26мг, 0,083ммоль). Після перемішування одержаного розчину при охолодженні на льоду протягом 2 годин додають насичений розчин гідрокарбонату натрію й одержаний розчин екстрагують хлороформом. Після промивання фази хлороформу водою її концентрують, залишок очищують за допомогою тонкошарової хроматографії (гексан:етилацетат =1:1) і одержують метиловий ефір 2-((5,6-диметил-1-(1-нафтилметил)бензімідазол-2-іл)сульфініл)метил)бензойної кислоти (7,1мг, вихід 21%).

Зазначену сполуку піддають гідролізу способом, подібним до способу в прикладі 1, та одержують названу в заголовку сполуку (5,2мг, вихід 7 6%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено М=440,12, знайдено (М+Н)<sup>+</sup>=441,3.

Приклад 18.

Одержання сполуки №869

До одержаного в прикладі 2 ефіру сполуки №37 (39мг, 0,094ммоль) у дихлорметані (5мл) при охолодженні на льоду додають 50-60% м-хлорпербензойну кислоту (64мг, 0,374ммоль). Після перемішування одержаного розчину при кімнатній температурі протягом 4 годин додають насичений розчин гідрокарбонату натрію й одержаний розчин екстрагують хлороформом. Після промивання фази хлороформу водою її концентрують, залишок очищують за допомогою тонкошарової флеш-хроматографії (гексан:етилацетат =5:1) і одержують метиловий ефір 2-(((1-(2,5-диметилфеніл)метил)бензімідазол-2-іл)сульфоніл)метил) бензойної кислоти (37мг, вихід 87%).

Способом, подібним до способу в прикладі 1, метиловий ефір 2-(((1-(2,5-диметилфеніл)метил)бензімідазол-2-іл)сульфоніл)-метил)бензойної кислоти (64мг, 0,14ммоль) піддають гідролізу й одержують названу в заголовку сполуку (53мг, вихід 87%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено М=434,13, знайдено (М+Н)<sup>+</sup>=435,2.

Приклад 19.

Способом, подібним до способу в прикладі 18, із використанням складних ефірів сполук, одержаних у робочому прикладі 2, синтезують сполуки, перераховані вище в табл.51. Сполуки ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Приклад 20.

Одержання сполуки №952

До 5,6-диметилбензімідазол-2-тіолу (713мг, 4ммоль) у диметилформаміді (10мл) додають триетиламін (836мкл, 6ммоль) та 2-бромметилбензонітрил (1176мг, 6ммоль). Після перемішування при 80°C протягом ночі до суміші додають воду і потім суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом натрію її концентрують, залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат =3:2) і одержують 2-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілітіо)метил)бензолкарбонітрил (1159мг, вихід 99%).

У попередньо висушену реакційну посудину завантажують гідрід натрію (178мг, 4,90ммоль) та тетрагідрофуран (30мл). До суміші додають 2-((5,6-диметилбензімідазол-2-ілітіо)метил)бензолкарбонітрил (719мг, 2,45ммоль) і 2,5-дихлорбензилхлорид (543мкл, 4,90ммоль) і суміш перемішують при 60°C протягом 40 хвилин. До суміші додають воду і потім суміш екстрагують етилацетатом. Після висушування етилацетатної фази над безводним сульфатом натрію її концентрують, залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гексан:гетилацетат =3:1) і одержують 2-((1-((2,5-диметилфеніл)метил)-5,6-диметилбензімідазол-2-ілітіо)метил)бензолкарбонітрил (370мг, вихід 37%).

2-((1-((2,5-Диметилфеніл)метил)-5,6-диметилбензімідазол-2-ілітіо)метил)бензолкарбонітрил (165мг, 0,401ммоль) розчиняють у толуолі (3мл), до одержаного розчину додають  $\text{Me}_3\text{SnN}_3$  (124мг, 0,602ммоль) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Після завершення реакції розчинник випаровують і залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан:метанол =19:1) і одержують названу в заголовку сполуку (75мг, вихід 41%).

Сполуку ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Обчислено  $M=454,19$ , знайдено  $(M+N)^+=455,2$ .

Приклад 21.

Способом, подібним до способу в прикладі 20, одержують сполуки, перераховані вище в табл.52.

Сполуки ідентифікують за молекулярною масою з використанням ЖХ-м.-с.

Приклад 22. Одержання рекомбінантної хімази тучних клітин людини

Рекомбінантну прохімазу тучних клітин людини одержували у відповідності зі способом, що описаний Urada et al. (Journal of Biological Chemistry, 266: 17173, 1991). Відповідно до зазначеного способу, культуральний супернатант клітин комахи (Tn5), що інфіковані рекомбінантним бакуловірусом, що містить кДНК, яка кодує хімазу тучних клітин людини, очищували за допомогою гепарин-сефарози (Pharmacia). Після наступної активації хімази за способом, описаним Murakami et al. ((Journal of Biological Chemistry, 270: 2218, 1995), її очищували за допомогою ге-

парин-сефарози й одержували активовану хімазу тучних клітин людини.

Приклад 23. Визначення активності інгібування рекомбінантної хімази тучних клітин людини.

Після того, як розчин, що містить сполуку відповідно до даного винаходу в ДМСО (2мкл), додавали до 50мкл буфера А (0,5-3,0М NaCl, 50мМ тріс-НСІ, рН8,0), що містить 1-5нг активованої хімази тучних клітин людини, отриманої в робочому прикладі 22, до одержаного розчину додавали 50мкл буфера А, що містить як субстрат, 0,5мМ сукциніл-аланілгістиділпролілфенілаланілпаранітроанілід (Bacchem) і суміш залишали для реакції при кімнатній температурі на 5 хвилин. Щоб оцінити інгібуючу активність, проводили вимірювання змін поглинання з часом при 405нм.

У результаті для сполук №№63, 64, 65, 143, 174, 256, 264, 272, 311, 354, 319, 349, 358, 395, 401 і 402 спостерігали  $\text{IC}_{50}$  не менше 1нм, але менше 10нм, і для сполук №№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 і 869 спостерігали  $\text{IC}_{50}$  не менше 10нм та не більше 100нм.

Як описано вище, похідні бензімідазолу відповідно до даного винаходу виявляють сильну інгібуючу активність щодо хімази. Таким чином, показано, що похідні бензімідазолу згідно даного винаходу є клінічно придатними інгібіторами по відношенню до активності хімази в людини та можуть використовуватися для профілактики та /або лікування різних захворювань, в які робить внесок хімаза людини.

Приклад 24. Одержання таблеток

Одержують таблетки, що містять на кожную таблетку наступні інгредієнти.

Сполука (№ 37)	50мг
Лактоза	230мг
Картопляний крохмаль	80мг
Полівінілпіролідон	11мг
Стеарат магнію	5мг

Сполуку відповідно до даного винаходу (сполуку, одержану в робочому прикладі 2), лактозу та картопляний крохмаль змішують, і цю суміш рівномірно промочують 20% розчином полівінілпіролідону в етанолі. Суміш фільтрують через сито 20меш, сушать при 45°C і знову просівають через сито 15меш. Гранули, одержані таким чином, змішують із стеаратом магнію і пресують у таблетки.

Промислова придатність.

Похідні тіобензімідазолу згідно даного винаходу та їх придатні з медичної точки зору солі виявляють сильну активність по відношенню до інгібування хімази людини. Таким чином, зазначені похідні тіобензімідазолу та їх придатні з медичної точки зору солі можна застосовувати як інгібітори хімази людини, як клінічно прийнятні профілактичні та/або лікувальні засоби при захворюваннях органів дихання, захворюваннях органів системи кровообігу або захворюваннях, викликаних порушенням кістково-хрящового метаболізму.



