



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88925

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 233/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНЕ 4-НІТРОІМІДАЗОЛУ

1

2

(21) а200705133

(22) 14.10.2003

(24) 10.12.2009

(31) 2002-299896

(32) 15.10.2002

(33) JP

(31) 2003-037914

(32) 17.02.2003

(33) JP

(62) а200503528, 14.10.2003

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) ГОТО ФУМИТАКА, JP, ТАКЕМУРА НОРИАКИ,
JP, ОТАНІ ТАДААКИ, JP, ХАСЕГАВА ТАКЕСІ,
JP/JР, ЦУБОУЧІ ХІДЕЦУГУ, JP/JР, УЦУМІ НАОТО,
JP/JР, ФУДЗІТА СІГЕКАДЗУ, JP, СІЦУТА ТАКУЯ,
JP, САСАКІ ХІРОФУМІ, JP/JР

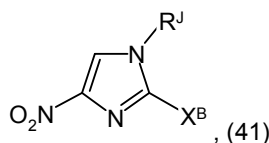
(73) ОЦУКА ФАРМАС'ЮТІКЕЛ КО., ЛТД., JP

(56) US 4925949 A; 15.05.1990

US 5380866 A; 10.01.1995

US 4021442; 03.05.1977

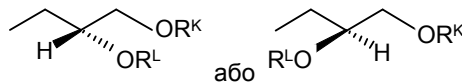
(57) Похідне 4-нітроімідазолу, представлене загальною формулою (41)



де X^B - атом бром у або група формули $-S(O)_nR^1$;
 R^1 - фенільна група, що може мати 1-3 замісники,
вибраних з групи, що включає нітрогрупу, атом
галогену та нижчу алкільну групу в фенільному
кільці;

n - 0 або ціле число 1 або 2;

R^J - група формули

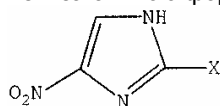


де R^K та R^L кожний являють собою тетрагідропіра-
нільну групу, три(нижчоалкіл)силільну групу, нижчу
алканільну групу, феніл-нижчоалкільну групу, яка
може мати нижчу алкоксигрупу як замісник у фені-
льному кільці, або атом водню, або їх солі.

Винахід за заявкою №а 2005 03528 від
14.10.2003р. стосується сполуки 1-заміщеного-4-
нітроімідазолу та способу її одержання.

Заявка на даний винахід є виділеною із заявки
№а 2005 03528 від 14.10.2003р. і стосується похі-
дного 4-нітроімідазолу.

Сполука 4-нітроімідазолу та її сіль, представ-
лені загальною формулою (2)



(2)

де X - атом галогену або група формули $-S(O)_nR^1$;
 n - 0 або ціле число 1 або 2; R^1 - феніль-
на група, що може мати 1-3 замісника, обраних з

групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та
нижчу алкільну групу в фенільному кільці, може
використовуватися як проміжна речовина при син-
тезі різноманітних фармацевтичних композицій та
продуктів сільськогосподарської хімії, зокрема, як
проміжна сполука при виготовленні протитуберку-
льозних ліків.

Відомі способи одержання сполуки 4-
нітроімідазолу загальної формули (2). наприклад,
ті, що наведені на схемах реакцій 1 та 2 (див. Jerzy
Suwinski, Ewa Salwinska, Jan Watras and Maria
Widel, Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272
(1982)).

(13) C2

(11) 88925

(19) UA

Схема реакції 1

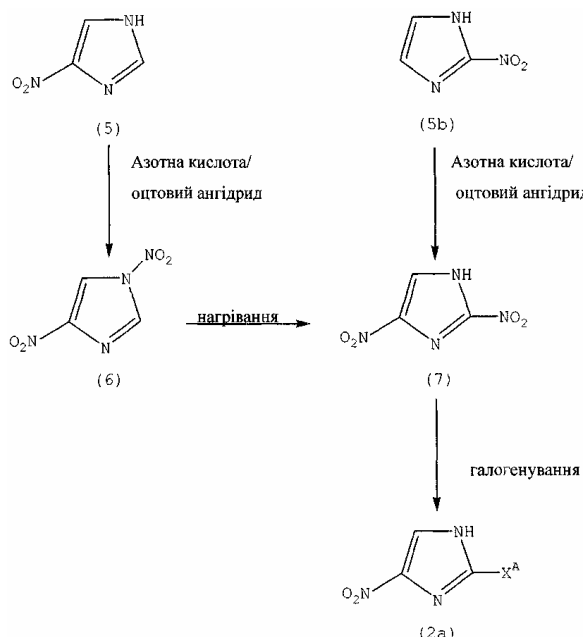
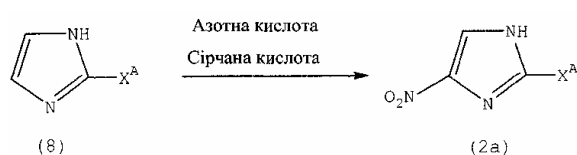


Схема реакції 2



На схемах реакцій 1 та 2, X^a - атом галогену.

Однак ці способи мають кілька недоліків, отже, не є придатні до промислового виробництва. Наприклад, у способі за схемою реакції 1 проміжні сполуки (6) та (7) хімічно нестійкі, а тому небезпечні вибухом у разі падіння, тертя тощо. Далі, у цій реакції сполуку (7) одержують нагріванням сполуки (6) при приблизно 130°C, що набагато перевищує TNR (незворотну температуру), тобто максимально припустиму температуру 60-70°C, при якій сполуку (6) можна безпечно обробляти у хімічній апаратурі; отже, із цієї причини даний спосіб є небезпечним для великомасштабного промислового виробництва зазначених сполук.

У способі за схемою реакції 2 провадять нітрування сполуки (8). Однак при цьому нітруванні вихід реальної сполуки (2a) є надто низьким, отже, цей спосіб у промисловому масштабі нерентабельний.

Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. спрямований на створення сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу або її солі та способу її одержання.

Винахід за заявкою, виділеною із заявки №а 2005 03528 від 14.10.2003р. спрямований на створення похідного 4-нітроімідазолу.

Однією з задач винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. є створення способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a) високої чистоти з великим виходом, більш безпечним способом, що несе меншу небезпеку вибуху та подібних явищ.

Інша задача винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. полягає у одержанні нової сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10) та сполук 4-нітроімідазолу загальної формули (2b) або (2c), що можуть слугувати проміжними речовинами при синтезі протитуберкульозних ліків.

Автори винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. провели значну дослідницьку роботу з метою досягнення вищезазначених цілей, тобто створення способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a) та нової сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу, що можуть слугувати проміжними речовинами при синтезі протитуберкульозних ліків. У результаті автори встановили, що вищезазначені цілі можуть бути досягнуті при застосуванні сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (3), сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (4), сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (25), сполуки 1-нітроімідазолу загальної формули (26), сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10) або сполук 4-нітроімідазолу загальної формули (2b) або (2c) у ролі проміжних речовин та нітрування сполуки імідазолу загальної формули (15) за новим способом.

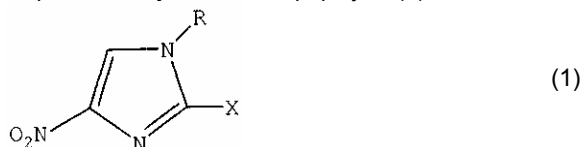
Отже, автори винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. внаслідок досліджень встановили, що: 1) шляхом видалення групи зі сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1a), одержаної відновленням сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (3), 2) відновлення сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (4), або 3) нітрування сполуки імідазолу загальної формули (15) за новим способом можна одержати сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (2a) високої чистоти з великим виходом і з більшою безпекою.

Далі, автори винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. встановили, що сполука 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1), одержана таким способом, є новою і не була відома раніше з літератури.

Автори винаходу за заявкою, виділеною із заявки №а 2005 03528 від 14.10.2003р., встановили, що похідне 4-нітроімідазолу є новим і не було відоме раніше з літератури.

Цей винахід успішно створено на підставі вищезазначених відкриттів та знань. Виходячи з цього, цей винахід формулюється наступним чином:

1) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1),



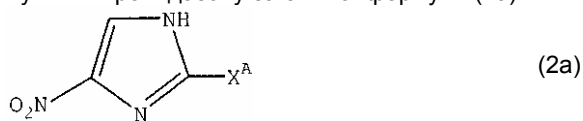
де R - атом водню, нижча алкільна група, замінена нижчою алкоксигрупою, нижча алкільна група, замінена нижчою фенілалкоксигрупою, нижча алкільна група, замінена ціаногрупою, нижча фенілалкільна група, що може мати нижчу алкоксигрупу у ролі замісника у фенільному кільці, або

група формули $-\text{CH}_2\text{R}^A$; R^A - група наступної формули

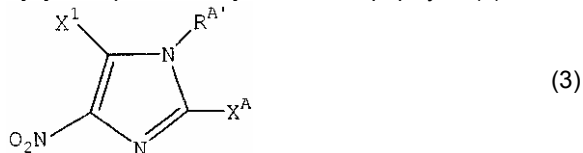


де R^B - атом водню або нижча алкільна група;
 X - атом галогену або група формули $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^1$; n - 0 або ціле число 1 або 2; R^1 - фенільна група, що може мати 1-3 замісника, обраних із групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу в фенільному кільці, за умови, що, якщо X - атом галогену, то R не є атомом водню, або їх сіль;

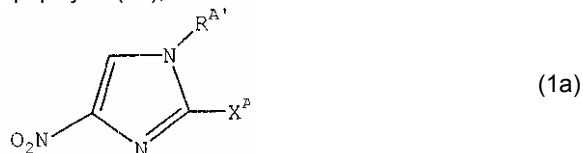
2) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a)



де X^A - атом галогену, який відрізняється тим, що відновлюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (3)

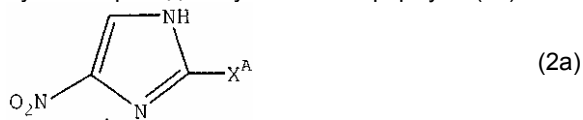


де R^A - нижча алкільна група, заміщена нижчою алкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена нижчою фенілалкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена ціаногрупою, нижча фенілалкільна група, що може мати нижчу алкоксигрупу у ролі замісника у фенільному кільці; X^A та X^1 - атом галогену кожний, та видаляють групу R^A з одержаної сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1a),

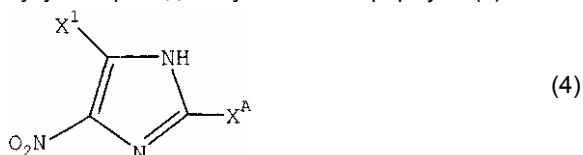


де R^A та X^A визначені вище.

3) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a)



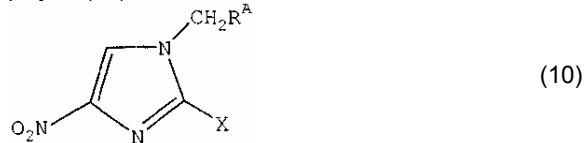
де X^A визначений вище, який відрізняється тим, що відновлюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (4)



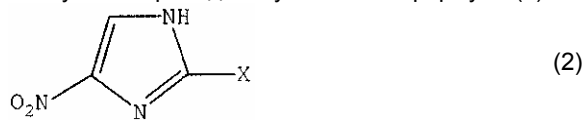
де X^A та X^1 такі самі як визначені вище.

4) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання спо-

луки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10)



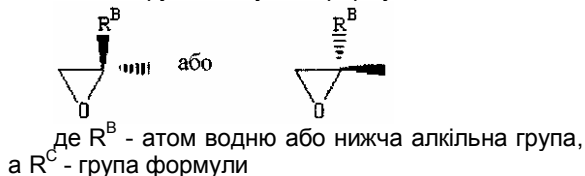
де R^A та X визначені вище, який відрізняється тим, що провадять реакцію сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2)



де X такий як визначено вище, з гліциділбензолсульфонатом загальної формули (11)



де R^A - група наступної формули

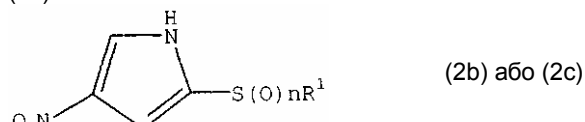


де R^B - атом водню або нижча алкільна група, а R^C - група формули

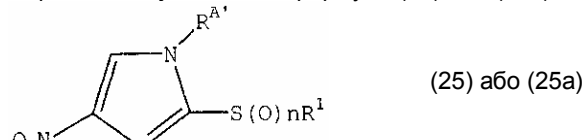


де R^D - нітрогрупа; R^E - атом галогену або нижча алкільна група; a - 0 або ціле число 1 або 2, за умови, що, якщо a дорівнює 2, двоє R^E можуть бути однакові або різні.

5) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2b) або (2c)

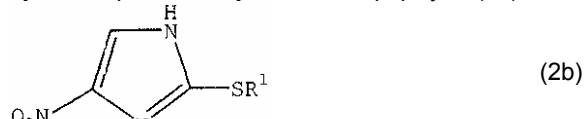


де R^1 та n визначені вище, який відрізняється тим, що видаляють групу R^A з одержаної сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (25) або (25a)



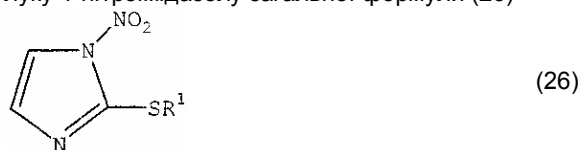
де R^A , R^1 та n такі, як визначено раніше.

6) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2b)



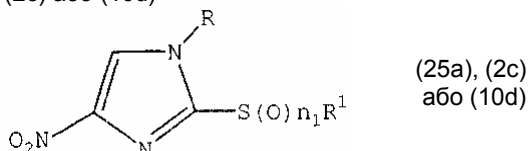
де R^1 визначено вище,

який відрізняється тим, що перегрупують сполуку 1-нітроімідазолу загальної формули (26)



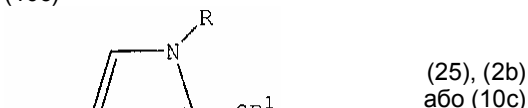
де R¹ визначено вище.

7) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (25а), (2с) або (10d)



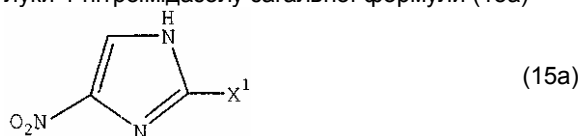
де R¹ та R визначені вище; n - ціле число 1 або 2,

який відрізняється тим, що окислюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (25), (2b) або (10с)



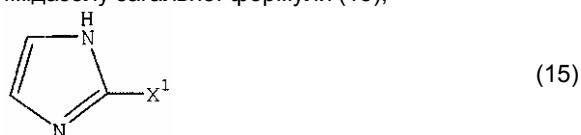
де R¹ та R визначені вище.

8) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (15а)



де X¹ визначено вище.

який відрізняється тим, що нітрують сполуку імідазолу загальної формули (15),



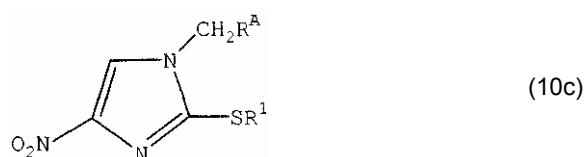
де X¹ визначено вище.

у присутності галогенованого нітронійборату.

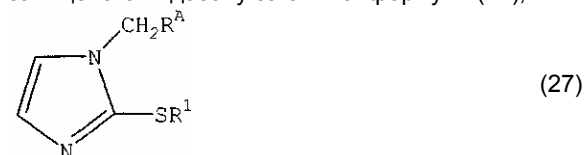
9) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу як зазначено в пункті 8), у якому нітронійгалогенованим боратом є нітронійтетрафторборат.

10) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу як зазначено в пункті 9), у якому нітрування здійснюють нітрометаном.

11) Винахід за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. стосується способу одержання сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10с)

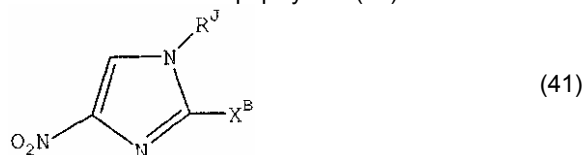


де R¹ та R^A визначені вище, який відрізняється тим, що нітрують сполуку 1-заміщеного імідазолу загальної формули (27),

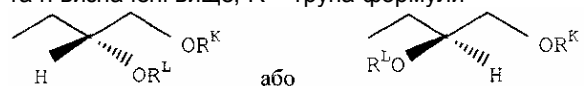


де R¹ та R^A визначені вище,

12) Винахід за даною заявкою, що є виділеною із заявки №а 2005 03528 від 14.10.2003р., стосується похідного сполуки 4-нітроімідазолу, представленого загальною формулою (41)



де X^B - атом бромі або група -S(O)nR¹, де R¹ та n визначені вище; R¹ - група формули



де R^K та R^L кожний являють собою відповідно тетрагідропіранільну групу, три(нижчоалкіл)силільну групу, нижчу алканойльну групу, феніл-нижчоалкільну групу, яка може мати нижчі алкоксигрупи як замісники у фенільному кільці, або атом водню, або їх солі.

13) Предметом винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. є (S)-2-бром-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазол або його сіль.

14) Предметом винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. є (R)-2-бром-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазол або його сіль.

15) Предметом винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. є (S)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазол або його сіль.

16) Предметом винаходу за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. є (R)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазол або його сіль.

Варіанти здійснення винаходу

У винаході за заявкою №а 2005 03528 від 14.10.2003р. сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1) та сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10) є новими сполуками, раніше невідомими з літератури.

Сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1) використовуються як проміжні речовини при синтезі різноманітних фармацевтичних композицій та продуктів сільськогосподарської хімії, зокрема, при синтезі сполук 4-нітроімідазолу загальної формули (2), які слугують проміжними речовинами при виготовленні протитуберкульозних ліків. Далі, сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10) слугують

проміжними речовинами при виготовленні протитуберкульозних ліків.

Далі пояснюються кожна з груп, наведених у вищезазначеній загальній формулі (1).

Атомами галогену можуть бути атоми фтору, хлору, броду та йоду.

Як приклади нижчої алкільної групи, заміщеної нижчою алкоксигрупою, наводяться алкільні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, у яких заміщені 1 або 2 алкоксигрупи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метоксиметил, 3-метоксипропил, етоксиметил, діетоксиметил, диметоксиметил, 1-етоксietил, 3-етоксипропил, 4-етоксibутил, 5-ізопропоксипентил, 6-(п-пропоксi)гексил, 1,1-діметил-2-бутоксietил, 2-метил-3-трет-бутоксипропил, 2-(п-пентилоксi)етил, п-гексилоксиметил та подібні групи.

Як приклади нижчої алкільної групи, заміщеної феніл-нижчою алкоксигрупою, наводяться алкільні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, у яких заміщена фенілалкоксигрупа з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, бензилоксиметил, (2-фенілетоксi)метил, (1-фенілетоксi)метил, 3-(3-фенілпропоксi)пропил, 4-(4-фенілбутоксi)бутил, 5-(5-фенілпентилоксi)пентил, 6-(6-фенілгексилоксi)гексил, 1,1-діметил-(2-фенілетоксi)етил, 2-метил-3-(3-фенілпропоксi)пропил, 2-бензилоксietил, 1-бензилоксietил, 3-бензилоксипропил, 4-бензилоксibутил, 5-бензилоксипентил, 6-бензилоксигексил та подібні групи.

Як приклади феніл-нижчоалкільної групи, яка може мати пряме або розгалужене кільце алкоксигруп як замісники у фенільному кільці, наводиться фенілалкільна група, де алкільна частина являє собою алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів вуглецю, а фенільне кільце може мати 1-3 алкоксигрупи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що мають 1-6 атомів вуглецю, наприклад, бензил, 2-фенілетил, 1-фенілетил, 3-фенілпропил, 4-фенілбутил, 5-фенілпентил, 6-фенілгексил, 1,1-діметил-2-фенілетил, 2-метил-3-фенілпропил, 4-метоксibenзил, 3-метоксibenзил, 2-метоксibenзил, 3,4-діметоксibenзил, 3,4,5-триметоксibenзил, 2-(4-етоксifenіл)етил, 1-(3-пропоксifenіл)етил, 3-(2-бутоксifenіл)пропил, 4-(4-пентилоксifenіл)бутил,

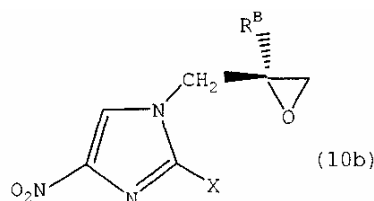
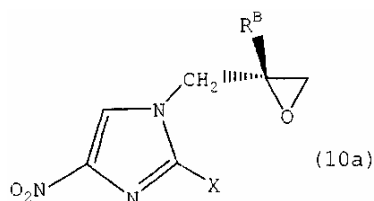
5-(4-гексилоксifenіл)пентил, 6-(2,4-діетоксifenіл)гексил, 1,1-діметил-2-(3-метоксi-4-етоксifenіл)етил, 2-метил-3-(2-метоксi-6-пропоксifenіл)пропил та подібні групи.

Як приклад ціанозаміщеної нижчоалкільної групи наводиться ціаноалкільна група, де алкільна частина являє собою алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів вуглецю, наприклад, ціанометил, 2-ціаноетил, 1-ціаноетил, 3-ціанопропил, 4-ціанобутил, 5-ціанопентил, 6-ціаногексил, 1,1-діметил-2-ціаноетил, 2-метил-3-ціанопропил та подібні групи.

Як приклади фенільної групи, яка може мати 1-3 замісники, обраних з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу у фенільному кільці, можна навести фенільну групу, яка може мати 1-3 замісники, обраних з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом з 1-6 атомами вуглецю у фенільному кільці, наприклад, феніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-етилфеніл, 3-етилфеніл, 4-етилфеніл, 4-ізопропилфеніл, 3-бутилфеніл, 4-пентилфеніл, 4-гексилфеніл, 3,4-діметилфеніл, 3,4-діетилфеніл, 2,4-діметилфеніл, 2,5-діметилфеніл, 2,6-діметилфеніл, 3,4,5-триметилфеніл, 2-нітрофеніл, 3-нітрофеніл, 4-нітрофеніл, 3,4-дінітрофеніл, 2,4-дінітрофеніл, 2,5-дінітрофеніл, 2,6-дінітрофеніл, 3,4,5-тринітрофеніл, 4-фторфеніл, 2,5-діфторфеніл, 2,4-діфторфеніл, 3,4-діфторфеніл, 3,5-діфторфеніл, 2,6-діфторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2,3-діхлорфеніл, 2,4-діхлорфеніл, 2,5-діхлорфеніл, 3,4-діхлорфеніл, 2,6-діхлорфеніл, 3-фторфеніл, 2-фторфеніл, 4-йодфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 3,5-діхлорфеніл, 2,4,6-трифторфеніл, 2-йодфеніл, 3-йодфеніл, 2,3-дібромфеніл, 2,4-дійодфеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 2-хлор-4-нітрофеніл, 3-нітро-4-метилфеніл, 3-етил-2-нітрофеніл, 2-фтор-4-нітро-6-метилфеніл та подібні групи.

Як приклади нижчої алкільної групи можна навести алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом з 1-6 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, пропил, ізопропил, п-бутил, ізобутил, трет-бутил, п-пентил, п-гексил групи.

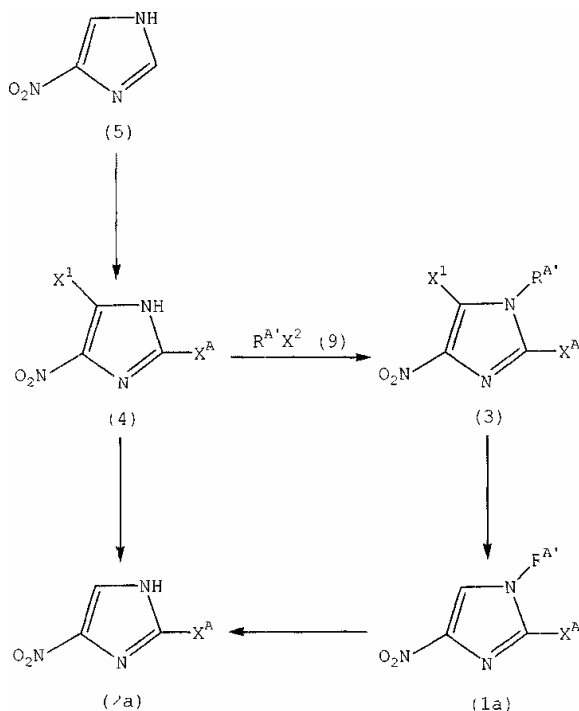
У сполуках 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10) за винаходом присутні сполуки загальних формул (10a) та (10b).



Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2) за винаходом пояснюється наступним чином.

Сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (2) одержують за наступною схемою реакції 3.

Схема реакції 3



де R^A , X^A та X^1 визначені вище; X^2 - атом галогену або нижча алкоксигрупа.

Нижчою алкоксигрупою може бути алкоксигрупа з прямим або розгалуженим ланцюгом з 1-6 атомами вуглецю, наприклад, метоксі, етоксі, пропоксі, ізопропоксі, н-бутоксі, ізобутоксі, трет-бутоксі, п-пентилоксі, н-гексилоксі та подібні групи, зокрема, перевага віддається метоксі та етоксигрупам.

У схемі реакції 3 реакцію одержання сполуки (4) зі сполуки (5) можна провадити у придатному розчиннику у присутності галогенуючого агента.

У якості галогенуючого агента у реакції можна використовувати молекули галогенів (бром, хлор, йод тощо), хлорид йоду, сульфурилхлорид, сполуки міді (бромід міді (II), N-галогеновані сукциніміди (N-бромсукцинімід, N-хлорсукцинімід тощо), галогеновані алкани, як гексахлоретан та подібні. Галогенуючий агент може використовуватися у кількості від еквімолярної до 10 молярних еквівалентів, переважно від еквімолярної до 10 молярних еквівалентів на моль сполуки (5).

У якості розчинників можуть використовуватися вода, галогеновані вуглеводні (діхлорметан, діхлоретан, хлороформ, чотирихлористий вуглець та подібні), етери (тетрагідрофуран, діетилетер, діоксан, ді(етиленгліколь)діметилетер, діметоксіетан тощо), аліфатичні вуглеводні (н-гексан, циклогексан та подібні), жирні кислоти (оцтова, пропіонова та подібні), дисульфід вуглецю та подібні, а також суміші цих та подібних розчинників.

При проведенні реакції до системи можна додавати неорганічну основу, як гідроксид натрію, карбонат натрію, гідрогенкарбонат натрію, гідроксид калію, карбонат калію, гідрогенкарбонат калію тощо, або алкіллітєву сіль, наприклад, н-бутиллітій.

Реакцію ведуть при температурах від -50°C до 150°C , переважно від -50°C до 100°C , протягом від 5 хвилин до 10 годин.

Якщо у реакції сполуки (4) із сполукою (9) X^2 є атом галогену, то її провадять у придатному розчиннику у присутності або відсутності основної сполуки.

Розчинниками у такій реакції можуть бути ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол тощо), етери (тетрагідрофуран, діетилетер, діоксан, ді(етиленгліколь)діметилетер, діметоксіетан тощо), галогеновані вуглеводні (діхлорметан, діхлоретан, хлороформ, чотирихлористий вуглець, нижчі спирти (метанол, етанол, ізопропанол, н-бутанол, трет-бутанол тощо), оцтова кислота, ефіри (етилацетат, метилацетат, н-бутилацетат тощо), кетони (ацетон, метилетилкетон та подібні), ацетонітрил, піридин, 2,4,6-колідин, діметилсульфоксид, N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон (NMP), гексаметилфосфортриамід, а також суміші цих та подібних розчинників.

Основами можуть бути неорганічні основи, наприклад, карбонати металів (карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію тощо), гідроксиди металів (гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію тощо), гідриди натрію та калію, аміді калію й натрію, алкоголяти металів (метилат натрію, етилнатрію та подібні), і органічні основи (піридин, 2,4,6-колідин, N-етилдіізопропиламін, діметиламінопіридин, триетиламін, 1,5-діазобіцикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-діазобіцикло[2.2.2]октан (DABCO) та подібні.

Кількість основи може, як правило, становити від 1 до 5 моль на моль сполуки (4).

Кількість сполуки (9) може бути щонайменш еквімолярною, а переважно від 1 до 5 моль на моль сполуки (4).

Реакцію ведуть, як правило, при температурах від -50°C до 200°C , переважно від -50°C до 150°C , а як правило протягом від приблизно 1 до 30 годин. До реакційної системи можна додавати галіди лужних металів, як от йодид натрію та подібні.

У реакції сполуки (4) зі сполукою (9), де X^2 - нижча алкільна група, за зазначених вище умов можна застосовувати кислоту, наприклад, сульфокислоту, як от камфорсульфокислота або р-толуолсульфокислота, замість основи.

Кількість кислоти може бути не менше каталітичної, а переважно 0,01-0,2 моля на моль сполуки (4).

Реакцію одержання сполуки (1a) зі сполуки (3) та реакцію одержання сполуки (2a) зі сполуки (4) провадять у придатному розчиннику та у присутності відновника.

Відновником упій реакції може бути, наприклад, сульфід металу (сульфід натрію, бісульфід натрію та подібні), тетра-нижчий алкіламонійборогідриди, наприклад, борогідрид тетраметиламонію, борогідрид тетраетиламонію, борогідрид тетра-н-бутиламонію, ціано борогідрид тетра-н-бутиламонію тощо, гідридні відновники (ціаноборогідрид натрію, ціаноборогідрид літію, борогідрид натрію, діборан тощо).

Розчинниками у такій реакції можуть бути, наприклад, вода, нижчі спирти (метанол, етанол, ізопропанол тощо), кетони (ацетон, метилетилкетон та подібні), етери (тетрагідрофуран, діетилетер, 1,4-діоксан, діізоприпілєтер, діглім, діметоксіетан тощо), ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол тощо), діметилсульфоксид, N,N-діметилацетамід, 1-метил-2-піролідінов (NMP), а також суміші цих та подібних розчинників.

Якщо відновником є діборан, застосовують переважно безводний розчинник.

Кількість відновника може бути щонайменш еквімолярною, а переважно від 1 до 10 молів на моль сполуки (3) або сполуки (4).

Реакцію ведуть, як правило, при температурах від 0°C до 150°C, переважно від 0°C до 120°C, і завершують протягом від приблизно 1 до 30 годин.

Сполуку (1a) або (2a) можна одержати реакцією у придатному розчиннику з використанням відновника, наприклад, каталітичного відновника гідрогенування, як от паладій, паладієва чернь, паладій-вуглець, гідроксид паладію-вуглець, родій-глинозем, оксид платини, хроміт міді, скелетний нікелевий каталізатор гідрогенування, ацетат паладію тощо; жирної кислоти, амонійної солі жирної кислоти або солі лужного металу жирної кислоти, як от мурашина кислота, форміат натрію, форміат амонію, ацетат натрію та подібні, при температурі від кімнатної до 200°C, переважно від кімнатної до 150°C, протягом 1-30 годин.

Розчинником при цьому може бути будь-який розчинник, придатний до відновлення зазначеними каталізаторами гідрогенування. У цій реакції можна додавати аміни на зразок триетиламіну та подібних і фосфорні сполуки, наприклад, триорто-толілфосфін.

Кількість відновного каталізатора гідрогенування може становити від 0,1 до 40 мас.%, переважно від 0,1 до 20 мас.% на моль сполуки (3) або сполуки (4). Жирні кислоти, амонійні солі жирної кислоти або солі лужного металу жирної кислоти, як правило, застосовують принаймні у еквімолярній кількості, а переважно від 1 до 20 молів на моль сполуки (3) або сполуки (4).

Реакцію можна провадити у придатному розчиннику шляхом відновлення сполуки (3) або сполуки (4) у присутності відновного каталізатора гідрогенування. Розчинниками у такій реакції можуть бути, наприклад, вода, жирні кислоти (оцтова та подібні), спирти (метанол, етанол, ізопропанол тощо), аліфатичні вуглеводні (n-гексан, циклогексан та подібні), кетони (ацетон, метилетилкетон та подібні), етери (тетрагідрофуран, діетилетер, 1,4-діоксан, діізоприпілєтер, моногліоксим, дігліоксим, діметоксіетан тощо), ефіри (етилацетат, метилацетат, n-бутилацетат тощо), апротонні розчинники (N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід, 1-метил-2-піролідінов (NMP), а також суміші цих та подібних. Каталізаторами гідрогенування можуть бути паладій, паладієва чернь, паладій-вуглець, гідроксид паладію-вуглець, родій-глинозем, оксид

платини, хроміт міді, скелетний нікелевий каталізатор гідрогенування тощо. Кількість відновного каталізатора гідрогенування становить, як правило, 0,02-1 масову частину на моль сполуки (3) або сполуки (4). Реакцію ведуть, як правило, при температурі від -20°C до 100°C, переважно від 0 до 80°C, під тиском водню від приблизно 1 до 10 атмосфер. Доцільно додавати до реакційної системи аміни, наприклад, триетиламін.

Сполуки (1a) або (2a) можна одержувати реакцією у придатному розчиннику у присутності каталізатора, як правило, при температурі від кімнатної до 200°C, переважно від кімнатної до 150°C, протягом 1-10 годин. Розчинником при цьому може бути будь-який розчинник, придатний до відновлення зазначеними каталізаторами гідрогенування. Як приклади каталізаторів наводяться паладієві сполуки - ацетат-трифенілфосфін паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладій та подібні. Кількість каталізатора становить від приблизно 0,01 до 5 молів, переважно біля 0,01-1 моля на моль сполуки (3) або (4). Доцільно додавати до реакційної системи силанову сполуку, як от триетилсилан.

Ця реакція відновлення дозволяє одержати сполуку загальної формули (1a) або (2a) з селективно дегалогенізованою позицією 5 імідазольного кільця, що вперше встановлено авторами цього винаходу.

Реакцію одержання сполуки (2a) зі сполуки (1a) можна провадити у придатному розчиннику або без розчинника, у присутності основи або кислоти.

Розчинниками у такій реакції можуть бути, наприклад, вода, нижчі спирти (метанол, етанол, ізопропанол тощо), кетони (ацетон, метилетилкетон та подібні), етери (тетрагідрофуран, діетилетер, діоксан, етиленглікольдіетилетер, діметоксіетан тощо), ефіри (етилацетат, метилацетат, n-бутилацетат тощо), жирні кислоти (оцтова, мурашина та подібні), N,N-діметилацетамід, 1-метил-2-піролідінов (NMP), а також суміші цих та подібних розчинників.

Основу можна застосовувати будь-яку із широко вживаних. Будь-яка основна сполука, що застосовується при реакції сполуки (4) зі сполукою (9), де X^2 - атом галогену, є придатною.

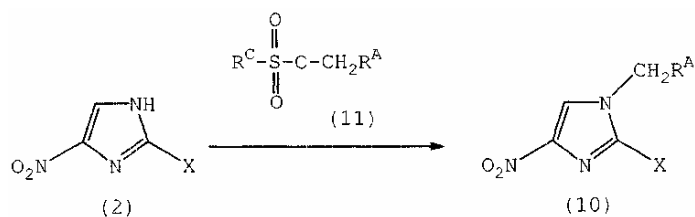
Кислоту можна застосовувати будь-яку із широко вживаних, наприклад, мінеральні кислоти (соляна, сірчана, бромистоводнева тощо), мурашину, оцтову, трифтороцтову, а також ароматичні сульфокислоти, як p-іолюлсульфонову.

Реакцію ведуть, як правило, при температурах від 0°C до 150°C, переважно від 0°C до 100°C, протягом від приблизно 5 хвилин до 30 годин.

У разі застосування кислоти до реакційної системи доцільно додавати анізол та подібні речовини.

Сполуку 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10) одержують, наприклад, за схемою реакції 4.

Схема реакції 4



де R^A , R^C та X визначені вище.

Реакцію сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2) зі сполукою (11) провадять у придатному розчиннику у присутності основи.

Розчинниками у цій реакції можуть бути ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол, о-хлорбензол, m-хлорбензол, 2,3-діхлорбензол тощо), етери (тетрагідрофуран, діетиловий етер, діоксан, ді(етилгліколь)діетиловий етер, діметоксетан тощо), галогеновані вуглеводні (діхлорметан, діхлоретан, хлороформ, чотирихлористий вуглець тощо), нижчі спирти (метанол, етанол, ізопропанол, бутанол, трет-бутанол тощо), оцтова кислота, ефіри (етилацетат, метилацетат, n-бутилацетат тощо), кетони (ацетон, метилетилкетон та подібні), ацетонітрил, піридин, 1-метил-2-піролідинон (NMP), 2,4,6-колідин, діметилсульфоксид, N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід, а також суміші цих та подібних розчинників.

Основу можна застосовувати будь-яку із широко вживаних.

З неорганічних основ є придатні карбонати лужних металів (карбонат натрію, карбонат калію тощо), гідроксиди лужних металів (гідроксид натрію, гідроксид калію тощо), фосфати лужних металів (фосфат натрію, фосфат калію тощо), гідриди лужних металів (гідрид натрію, гідрид калію тощо), лужні метали (калій, натрій), амідні метали, наприклад, амід натрію, алколяти металів (метилат натрію, етилат натрію та подібні).

З органічних основ можна навести піридин, триметиламін, триетиламін, 2,4,6-колідин, N-етилдіізопропиламін, діметинамінопіридин, N-етилдіізопропиламін, N-метилморфолін, N,N-діметил-4-амінопіридин, 1,5-діазобіцикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-діазобіцикло[2.2.2]октан (DABCO) та подібні.

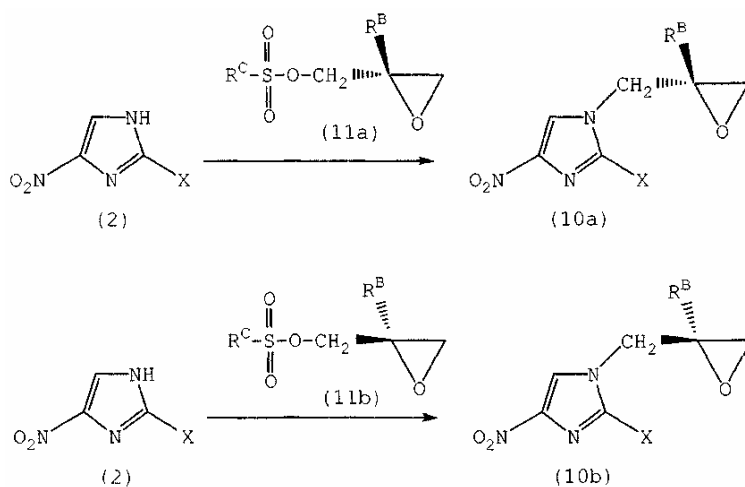
Ці основи можна застосовувати поодиночі або у суміші двох або більше.

Кількість сполуки (2) становить, як правило, від приблизно 0,1 до 5 молів, переважно 0,5-3 моля, на моль сполуки (11). Кількість основи становить, як правило, від 1 до 10 молів, переважно 1-5 моля, на моль сполуки (11).

Реакцію ведуть, як правило, при температурах від приблизно 0°C до 150°C, переважно від 0°C до 100°C, протягом від приблизно 1 до 100 годин.

У зазначеній реакції можна додавати до реакційної системи галідну сполуку, наприклад, фторид цезію.

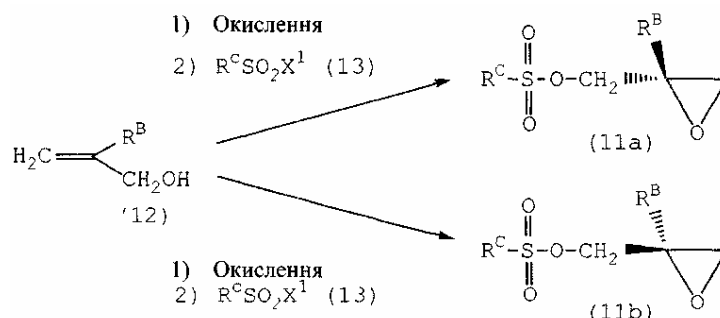
Зокрема, сполуку 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10a) одержують реакцією сполуки (2) зі сполукою (11a), як показано на нижченаведеній схемі, а сполуку 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10b) одержують реакцією сполуки (2) зі сполукою (11b), як показано на нижченаведеній схемі.



У зазначеній реакції сполуку (2), що слугує сировиною, одержують за вищенаведеними схемами реакції 2, 3 або за схемою реакції 8, що наводиться нижче.

З іншого боку, сполуку (11) [(11a) або (11b)], що слугує іншою сировиною, одержують з відомої сполуки (12) за схемою реакції 5.

Схема реакції 5



де R^B , R^C та X^1 визначені вище.

Сполуку (11a) одержують окисленням сполуки (12), а одержана окислена сполука реагує зі сполукою (13).

Сполуку (12) окислюють у придатному розчиннику у присутності окислювача - правообертової оптично активної сполуки.

Окислювачами у цій реакції можуть бути відомі перекиси гідроперекис кумолу, трет-бутилпероксид та подібні.

Розчинниками у цій реакції можуть бути спирти (метанол, етанол, ізопропанол тощо), ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол тощо), галогеновані вуглеводні (діхлорметан, діхлоретан, хлороформ, чотирихлористий вуглець тощо), етери (тетрагідрофуран, діетилетер, діоксан, дігілюксим, діметоксіетан тощо), насичені вуглеводні (n-гексан, n-бутан, циклогексан тощо), кетони (ацетон, метилетилкетон та подібні), полярні розчинники (N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон (NMP), діметилсульфоксид, гексаметилфосфортриамід, ацетонітрил), а також суміші цих розчинників.

Правообертовими оптично активними сполуками можуть бути, наприклад, правообертові оптично активні кислоти або їх алкілєфіри, як от діізопропил(D)-(-)-тарtrat, (D)-(-)-винна кислота, (D)-(-)-ді-р-толуоїлвинна кислота, (D)-(-)-яблучна кислота, (D)-(-)-мигдальна кислота, (D)-(-)-камфор-10-сульфонова кислота та подібні.

Кількість окислювача, як правило, принаймні еквімолярна, а переважно становить від приблизно 1 до 3 молів на моль сполуки (12).

Кількість правообертової оптично активної сполуки, як правило, становить від приблизно 0,01 до 1 моля, переважно 0,01-0,5 моля на моль сполуки (12).

Окислення сполуки (12), як правило, ведуть при температурах від $-50^{\circ}C$ до кімнатної, переважно від $-30^{\circ}C$ до кімнатної, протягом 1-30 годин.

При окисненні сполуки (12) до реакційної системи переважно може бути доданий прискорювач реакції. Таким прискорювачем реакції може бути, наприклад, алкоксититан, як от тетраізопропоксид титану та подібні, молекулярні сита, наприклад, 5A, 4A, 3A та подібні. Ці речовини використовують нарізно або як суміші двох чи більше речовин. Кількість прискорювача реакції, як правило, становить від приблизно 0,01 до 1 моля, переважно 0,01-0,5 моля на моль сполуки (12). Кількість мо-

лекулярного сита, як правило, становить від приблизно 0,1 до 1 масової частини на 1 масову частину сполуки (12).

Реакцію сполуки (14a), одержаної шляхом зазначеного окислення, зі сполукою (13) провадять у придатному розчиннику у присутності основи.

Розчинником при цьому окисненні може бути будь-який з тих, що застосовуються при окисненні сполуки (12).

У якості основи можна використовувати відомі неорганічні та органічні основи.

Неорганічними основами можуть бути, наприклад, карбонати лужних металів (карбонат натрію, карбонат калію тощо), бікарбонати лужних металів (бікарбонат натрію, бікарбонат калію тощо), гідроксиди лужних металів (гідроксид натрію, гідроксид калію тощо), фосфати лужних металів (фосфат натрію, фосфат калію тощо), гідриди лужних металів (гідрид натрію, гідрид калію тощо), лужні метали (натрій, калій тощо), амідни лужних металів (амід натрію, амід калію тощо), алкоголяти лужних металів (метилат натрію, метилат калію тощо).

З органічних основ можна навести піридин, триметиламін, триетиламін, N-етилдіізопропиламін, 2,4,6-колідин, діметиланілін, діметиламінопіридин, N-метилморфолін, N,N-діметил-4-амінопіридин, 1,5-діазобіцикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-діазобіцикло[2.2.2]октан (DABCO) та подібні.

Ці основи можна застосовувати поодиноці або у суміші двох або більше.

Кількість сполуки (13) становить, як правило, принаймні 1 моль, переважно 1-2 моля, на моль сполуки (12).

Кількість основи становить, як правило, принаймні 1 моль, переважно 1-2 моля, на моль сполуки (12).

Реакцію сполуки (14a) зі сполукою (13), як правило, ведуть при температурах від $-50^{\circ}C$ до кімнатної, переважно від $-30^{\circ}C$ до кімнатної, протягом 1-20 годин.

У цьому винаході цільову сполуку (11a) можна одержати шляхом реакції реакційної суміші після окислення сполуки (12) зі сполукою (13) без виведення одержаної сполуки (14a) з реакційної системи. З точки зору технологічності та ефективності реакції доцільно обробляти сполукою (13) реакційну суміш після окислення сполуки (12), оскільки в обох реакціях застосовують одні й ті ж розчинники.

Сполуку (11b) одержують спочатку окисленням сполуки (12), а потім реакцією одержаної сполуки зі сполукою (13).

Окислення сполуки (12) ведуть за таких само умов, як вище, за винятком того, що замість правообертової оптично активної сполуки застосовують лівообертову.

Лівообертівими оптично активними сполуками можуть бути, наприклад, лівообертові оптично активні кислоти або їх алкілєфіри, як от діізопропил(L)-(+)-тарtrat, (L)-(+)-винна кислота, (L)-(+)-дір-толуїлвинна кислота, (L)-(+)-яблучна кислота, (L)-(+)-мигдальна кислота, (L)-(+)-камфор-10-сульфонова кислота та подібні.

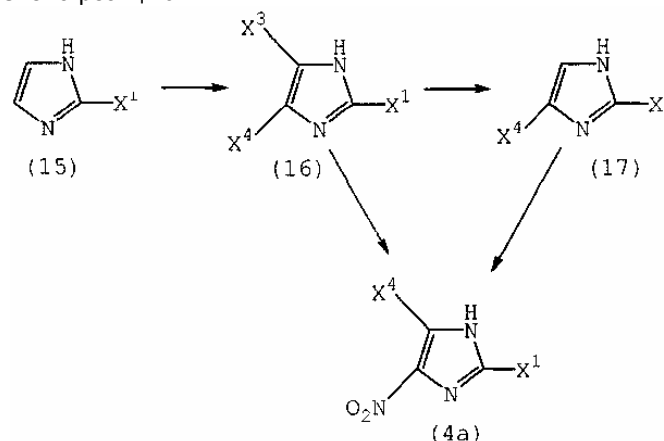
Реакцію сполуки (14a), одержаної зазначеним окисленням, зі сполукою (13) провадять у придатному розчиннику у присутності основи.

Реакцію сполуки (14b), одержаної зазначеним окисленням, зі сполукою (13) ведуть за умов, аналогічних реакції сполуки (14a) зі сполукою (13).

У цьому винаході цільову сполуку (11b) можна одержати шляхом реакції реакційної суміші після окислення сполуки (12) зі сполукою (13) без виведення одержаної сполуки (14b) з реакційної системи. З точки зору технологічності та ефективності реакції доцільно обробляти сполукою (13) реакційну суміш після окислення сполуки (12), оскільки в обох реакціях застосовують одні й ті ж розчинники.

Сполуку (4) у зазначеній схемі реакції (3) можна також одержувати за наступною схемою реакції 6.

Схема реакції 6



де X^1 визначений вище, X^3 та X^4 обидва - атоми галогену.

Реакцію введення сполуки (15) до сполуки (16) можна провадити аналогічно реакції одержання сполуки (4) зі сполуки (5) за вищенаведеною схемою реакції 3.

Реакцію одержання сполуки (17) зі сполуки (16) можна провадити аналогічно реакції одержання сполуки (1a) зі сполуки (3) та реакції одержання сполуки (4) зі сполуки (2a) за вищенаведеною схемою реакції 3.

Реакцію одержання сполуки (4a) зі сполуки (16) або сполуки (17) можна провадити за загальноприйнятою схемою нітрування ароматичної сполуки. Наприклад, реакцію ведуть у розчиннику або без розчинника у присутності нітруючого агента. Розчинниками при цьому нітруванні можуть бути жирні кислоти або їх ангідриди (оцтова кислота, оцтовий ангідрид тощо), неорганічні кислоти, як концентрована сірчана кислота та подібні, галогеновані вуглеводні (хлороформ, діхлорметан, чотирихлористий вуглець тощо), а також нітрометан і подібні. Нітруючими агентами можуть бути, наприклад, димуча азотна кислота, концентрована азотна кислота, кислотна суміш (суміш сірчаної кис-

лоти, димучої сірчаної кислоти, фосфорної кислоти або оцтового ангідриду з азотною кислотою), суміш нітрату лужного метану, наприклад, нітрату натрію та подібних, з сірчаною кислотою, алкіламонійнітратами, як от тетра-п-бутиламонійнітрат та подібні, нітронійгалоборати, як нітронійтетрафторборат та подібні.

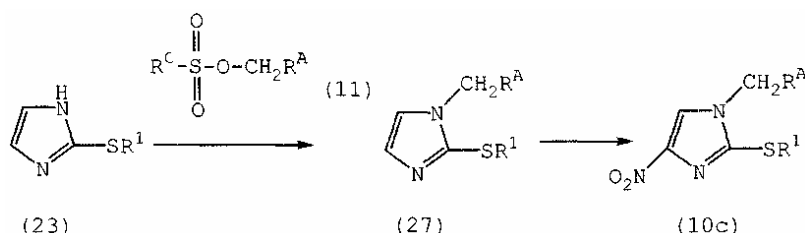
Нітруючий агент застосовують у принаймні еквімолярній кількості, переважно з надлишком, на моль сполуки (16) або (17). При застосуванні алкіламонійнітратів або нітронійгалоборатів на моль сполуки (16) або (17) їх витрачають принаймні у еквімолярній кількості, переважно у кількості до 5 молів. Зазначену реакцію, як правило, ведуть при температурах від -30°C до кімнатної, протягом від 10 хвилин до 20 годин. Якщо нітруючим агентом слугує алкіламонійнітрат у принаймні еквімолярній кількості, до реакційної системи можна додавати переважно у кількості до 3 молів на моль сполуки (16) або (17) ангідрид жирної кислоти, наприклад, трифтороцтовий ангідрид.

Вихідним матеріалом для одержання сполуки (15) є відома сполука, і одержати її можна за наступною схемою реакції 7:

(пермурашина, пероцтова, перфтороцтова, пербензойна, *m*-хлорпербензойна, о-карбоксипербензойна тощо), перекис водню, метаперіодат натрію, двохромова кислота, біхромати (біхромат натрію, біхромат калію та подібні), пермарганцева кислота, перманганати (перманганат натрію, перманганат калію та подібні), солі свинцю (тетраацетат свинцю та подібні). Окислювач використовують у принаймні еквімолярній кількості, переважно у кількості 1-2 моля на моль сполуки

(2b) або сполуки (25). Далі, у разі одержання сполуки, що містить сульфонільну групу (п дорівнює 2), кількість окислювача становить принаймні 2 моля, переважно 2-4 моля на моль сполуки (2b) або сполуки (25). Зазначену реакцію, як правило, ведуть при температурах від -10°C до 40°C, переважно від -10°C до кімнатної, протягом 1-30 годин.

Похідне 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10) за винаходом можна одержати за наступною схемою реакції 9.

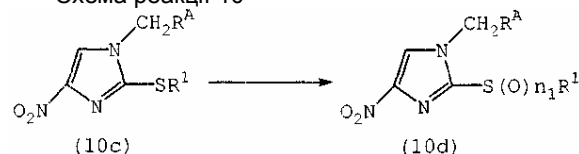


де EL¹, R^A та R^C визначені вище.

Реакцію сполуки (23) зі сполукою (11) можна провадити за умов, аналогічних реакції сполуки (2) зі сполукою (11) у вищенаведеній схемі реакції 4.

Реакцію одержання сполуки (10c) зі сполуки (27) можна провадити за умов, аналогічних реакції одержання сполуки (4a) зі сполук (16) або (17) у вищенаведеній схемі реакції 6.

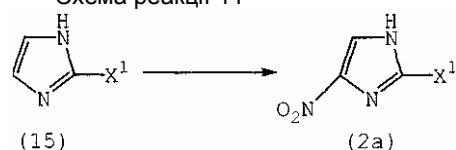
Схема реакції 10



де R^A, R¹ та n₁ визначені вище.

Реакцію одержання сполуки (10d) зі сполуки (10c) можна провадити за умов, аналогічних реакції одержання сполуки (2c) зі сполуки (2b) у вищенаведеній схемі реакції 8.

Схема реакції 11



де X¹ визначено вище.

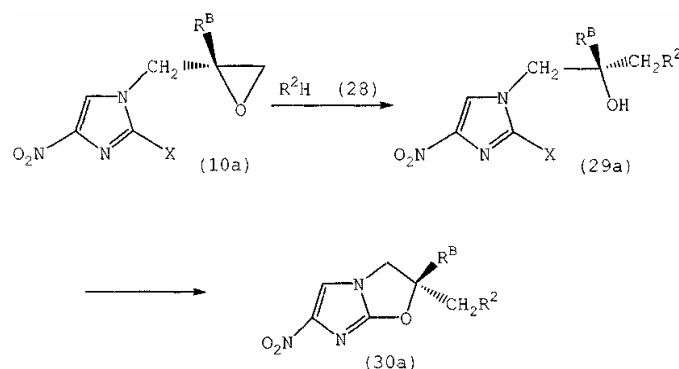
Реакцію одержання сполуки (2a) зі сполуки (15) можна провадити у придатному розчиннику

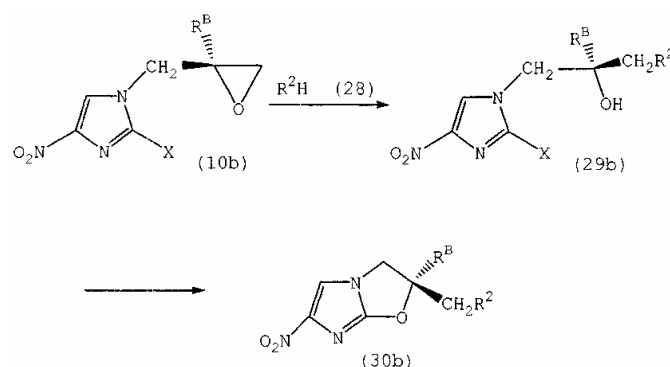
або без розчинника у присутності нітронігалоборату, наприклад, нітронітетрафторборату, у якості нітруючого агента.

Розчинниками можуть бути жирні кислоти або їх ангідриди (оцтова кислота, оцтовий ангідрид тощо), неорганічні кислоти, як концентрована сірчана кислота, галогеновані вуглеводні (хлороформ, діхлорметан, чотирихлористий вуглець тощо), а також нітродетан і подібні. Переважним розчинником є нітродетан. Нітруючий агент вживають принаймні у еквімолярній кількості, переважно у кількості від 1 до 5 молів на моль сполуки (15). Зазначену реакцію, як правило, ведуть при температурах від -30°C до кімнатної протягом від 10 хвилин до 20 годин. Уживаний у цій реакції прийом нітрування, а саме зазначеною сумішшю азотної та сірчаної кислот, є відомим. За відомих умов нітрування вихід сполуки (2a) надто низький, і цей спосіб не є прийнятним у промислових масштабах. Згідно з винаходом нітруючим агентом слугує нітронігалобораї, наприклад, нітронітетрафторборат, що дозволяє одержати високий вихід сполуки (2a) високої чистоти.

Сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу (10a) та (10b) загальної формули (10) за винаходом можна водити до сполук (30a) та (30b), які використовуються як протитуберкульозні препарати, за наступною схемою реакції 12.

Схема реакції 12





де R^B та X визначені вище, R^2 представляє наступну групу (A), (B), (C), (D), (E), (F) або (G) як зазначено далі, R та $-(CH_2)_2R^2$ можуть зв'язуватися між собою разом з сусідніми атомами вуглецю через атоми азоту, утворюючи спірокільце загальної формули (H), як зазначено нижче.

Загальні формули від (A) до (H) пояснюються наступним чином: група, представлена загальною формулою (A)

$-OR^3$ (A)

де R^3 :

A1) атом водню

A2) алкільна група C1-6

A3) C1-6-алкокси-C1-6-алкільна група

A4) феніл-C1-6-алкільна група (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж феніл C1-6-алкоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкокси групи або феноксигрупи, яка може мати у ролі замісника у фенільному кільці принаймні одну галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкоксигрупу);

A5) біфеніліл-C1-6-алкільна група

A6) феніл-C2-6- алкенільна група

A7) C1-6-алкілсульфонільна група

A8) бензолсульфонільна група, яка може бути заміщена C1-6-алкільною групою

A9) C1-6-алканоїльна група

A10) група, представлена наступною загальною формулою (Aa):



де R^4 представляє C1-6-алкоксикарбонільну групу, феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж феніл-C1-6-алкоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи або феноксигрупи), або феніл-C1-6-алкільна група (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж феніл-C1-6-алкоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи).

A11) біфеніліл-C1-6-алкоксикарбонільна група

A12) бензоксаліл-C1-6-алкільна група (яка може бути заміщена у бензоксазоліному кільці принаймні однією оксогрупою)

A13) бензоксазолільна група

A14) оксазоліл-C1-6-алкільна група (яка може бути заміщена у оксазолільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж фенільної та C1-6-алкільної груп); група, представлена загальною формулою (B)

$-SR^5$ (B)

де R^5 представляє тетразолільную групу (яка може бути заміщена у тетразолільному кільці C1-6-алкільною або фенільною групою, яка може мати атом водню у ролі замісника) або бензоксазолільную групу;

група, представлена загальною формулою (C)

$-COOR^6$ (C)

де R^6 представляє C1-6-алкільну групу;

група, представлена загальною формулою (D)

$-OOCNR^7R^8$ (D)

де R^7 та R^8 однакові або різні й представляють одну з груп:

D1) атом водню;

D2) C1-8-алкільну групу;

D3) галогензаміщену C1-6-алкільну групу;

D4) C1-6-алкоксикарбоніл-C1-6-алкільну групу;

D5) C3-8-циклоалкільну групу;

D6) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

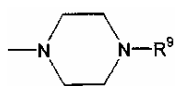
D7) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи, C1-6-алканоїльної групи, карбоксильної групи, C1-6-алкоксикарбонільної групи, феніл-C1-6-алкоксикарбонільної групи, карбамоїльної групи, C1-6-алкілкарбамоїльної групи, аміноссульфонільної та морфолінової групи);

D8) нафтильну групу;

D9) піриділну групу;

D10) R^7 та R^8 можуть зв'язуватися між собою разом з сусідніми атомами азоту прямо або через інші гетероатоми або атоми вуглецю, утворюючи насичену гетероциклічну групу, представлену нижче як (D10-1)-(D10-3), або бензол-конденсовану гетероциклічну групу представлену нижче як (D10-4) (D10-7):

(D10-1) - піперазинільна група, представлена загальною формулою (Da):



(Da)

де R^9 представляє:

(Da1) атом водню

(Da2) C1-6-алкільну групу

(Da3) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксі групи);

(Da4) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксі групи);

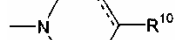
(Da5) C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Da6) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксі групи);

(Da7) феніл-C3-6-алкенілоксикарбонільну групу (яка може мати принаймні одну галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкільну групу у фенільному кільці);

(Da8) феніл-C1-6-алкілідензаміщену аміногрупу (яка може мати принаймні одну галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкільну групу у фенільному кільці у ролі замісника);

(D10-2) групу, представлену наступною загальною формулою (Db):



(Db)

де пунктирною лінією позначений подвійний зв'язок, а R^{10} представляє:

(Db1) атом водню;

(Db2) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксі групи);

(Db3) феноксігрупу (яка може мати принаймні одну галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкільну групу у фенільному кільці);

(Db4) феніламіногрупу (яка може мати принаймні одну галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкільну групу у фенільному кільці);

(D10-3) морфолінову групу;

(D10-4) індолінілну групу (яка може мати принаймні один атом галогену в індоліновому кільці у ролі замісника);

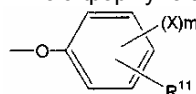
(D10-5) ізоіндолінілну групу (яка може мати принаймні один атом галогену в ізоіндоліновому кільці у ролі замісника);

(D10-6) 1,2,3,4-тетрагідрохінолінілну групу (яка може мати принаймні один атом галогену в 1,2,3,4-тетрагідрохіноліновому кільці у ролі замісника);

(D10-7) 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілну групу (яка може мати принаймні один атом галогену в

1,2,3,4-тетрагідроізохіноліновому кільці у ролі замісника);

феноксігрупа, представлена наступною загальною формулою (E).



(E)

де X - атом водню або амінозаміщена C1-6-алкільна група, яка може мати C1-6-алкільну групу у ролі замісника, m - ціле число від 0 до 3, а R^{11} представляє: E1) атом водню;

E2) галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкільну групу;

E3) галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкоксігрупу;

E4) групу, представлену наступною загальною формулою (Ea):

$-(W)O-NR^{12}R^{13}$ (Ea)

де W - група -CO- або C1-6-алкільна група, o - ціле число 0 або 1, а R^{12} та R^{13} однакові або різні й представляють одну з таких груп:

(Ea1) атом водню;

(Ea2) C1-6-алкільну групу;

(Ea3) C1-6-алканоїлну групу;

(Ea4) C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Ea5) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксігрупи та феноксігрупи, причому остання може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксігрупи у ролі замісника, а алкільна частина може бути заміщена C1-6-алкоксіміногрупою);

(Ea6) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксігрупи);

(Ea7) бензоїлну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксігрупи);

(Ea8) піриділну групу (яка може мати принаймні один атом галогену у піридиновому кільці у ролі замісника);

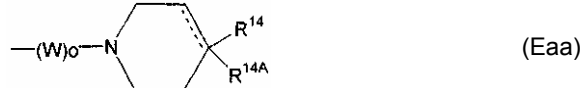
(Ea9) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксігрупи);

(Ea10) феноксі-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксігрупи);

(Ea11) бензоїл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи,

галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи),

- E5) імідазоліл;
- E6) триазоліл;
- E7) морфолінову групу;
- E8) тіоморфолінову групу;
- E9) s-оксид-тіоморфолінову групу;
- E10) піперидильну групу, представлену наступною загальною формулою (Eaa)



де значення W та o наведені вище, R^{14A} представляє атом водню, гідроксильну групу, C1-6-алкоксигрупу або фенільну групу (яка може бути заміщена галогеном у фенільному кільці), пунктир показує, що зв'язок може бути подвійним, і якщо він є подвійним, то заміщений лише R¹⁴; R¹⁴ та R^{14A} можуть зв'язуватися між собою за допомогою сусідніх атомів вуглецю, утворюючи C1-4-алкілендіоксигрупу, а R¹⁴ представляє:

- (Eaa1) атом водню;
- (Eaa2) C1-6-алкоксикарбонільну групу;
- (Eaa3) феноксигрупу (яка може бути заміщена

у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи), C1-4-алкілендіоксигрупи, C1-6-алкоксикарбонільної групи, ціаногрупи, C2-6-алкенільної групи, нітрогрупи; фенільної групи; аміногрупи, яка може мати у ролі замісника групу, обрану з-поміж фенільної групи, C1-6-алкільної групи, карбамойльної групи та C1-6-алканойльної групи; C1-6-алканойлзаміщеної C1-6-алкільної групи, гідроксильної групи, C1-6-алкоксикарбонільзаміщеної C1-6-алкільної групи, феніл-C1-6-алкільної групи, C1-6-алканойльної групи, C1-6-алкілтіогрупи, 1,2,3-триазолільної групи, ізоксалільної групи, імідазолільної групи, бензотіазолільної групи, 2H-бензотриазолільної групи, піролілїної групи, бензоксазолільної групи, піперазинільної групи (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкоксикарбонільної групи та феніл-C1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи у ролі замісника); піперидинільної групи (яка може бути заміщена у піперидиновому кільці аміногрупою (у якій аміногрупа може бути заміщена принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи у ролі замісника) та карбамойльною групою;

- (Eaa4) гідроксильну групу;
- (Eaa5) карбоксильну групу;

(Eaa6) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж феноксигрупи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогенза-

міщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи у ролі замісника), атомом водню, галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкільною групою та галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкоксигрупою у ролі замісника;

- (Eaa7) C1-6-алкоксигрупу;
- (Eaa8) C3-8-циклоалкіл-C1-6-алкільну групу;
- (Eaa9) фенілкарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

- (Eaa10) тетрагідропіранілоксигрупу;
- (Eaa11) 1,3-діоксоланільну групу;
- (Eaa12) оксогрупу;

(Eaa13) нафтилоксигрупу (яка може бути заміщена у нафталіновому кільці принаймні однією C1-6-алкільною групою у ролі замісника);

(Eaa14) 2,3-дігідробензофурилоксигрупу (яка може бути заміщена у 2,3-дігідробензофурановому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкільної групи та оксогрупи);

(Eaa15) бензотіазолілоксигрупу (яка може бути заміщена у бензотіазольному кільці принаймні однією C1-6-алкільною групою);

(Eaa16) 1,2,3,4-тетрагідронафтилоксигрупу (яка може бути заміщена у 1,2,3,4-тетрагідронафталіновому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника);

(Eaa17) 1,3-бензоксатіоланілоксигрупу (яка може бути заміщена у 1,3-бензоксатіолановому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника);

(Eaa18) ізохінолілоксигрупу;

(Eaa19) піриділоксигрупу;

(Eaa20) хінолілоксигрупу (яка може бути заміщена у хіноліновому кільці принаймні однією C1-6-алкільною групою у ролі замісника);

(Eaa21) дібензофурилоксигрупу;

(Eaa22) 2H-хроменілоксигрупу (яка може бути заміщена у хроменовому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника);

(Eaa23) бензізоксазолілоксигрупу;

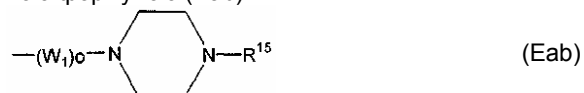
(Eaa24) хіноксалілоксигрупу;

(Eaa25) 2,3-дігідро-1H-інденілоксигрупу (яка може бути заміщена у 2,3-дігідро-1H-інденовому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника);

(Eaa26) бензофуразанілоксигрупу;

(Eaa27) феніл-C2-6-алкенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи у ролі замісника),

E11) групу, представлену наступною загальною формулою (Eab):



де o - визначене вище W₁ представляє C1-6-алкіленову групу, а R¹⁵ представляє:

(Eab1) атом водню;

(Eab2) C1-6-алкільну групу (де алкільна група може бути заміщена морфоліновою групою, бензоїльною групою, карбамойльною групою, яка може

мати C1-6 алкільну групу у ролі замісника, або ціаногрупою);

(Eab3) C3-8-циклоалкільну групу;

(Eab4) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, ціаногрупи, фенільної групи, нітрогрупи, C1-6-алкілтіогрупи, C1-6-алкілсульфонільної групи, феніл-C1-6-алкоксигрупи, C2-6-алканоліоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи та 1,2,3-тіадіазолільної групи);

(Eab5) C2-6-алкенільну групу;

(Eab6) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

(Eab7) C1-6-алканолільну групу;

(Eab8) феніл-C2-6-алканолільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

(Eab9) бензолільну групу (яка може бути заміщена у бензольному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

((Eab10) C1-C20-алкоксикарбонільну групу (у якій алкоксигрупа може бути заміщена принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, аміногрупою, яка може мати C1-C6-алкільну групу у ролі замісника, та C1-C6-алкоксикарбонільною C1-C6-алкоксигрупою);

(Eab11) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи, нітрогрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкілтіогрупи, аміногрупи, яка може мати C1-6-алканолільну групу, феніл-C1-6-алкоксигрупи, C1-6-алкоксикарбонільної групи та 1,2,3-тіадіазолільної групи);

(Eab12) феніл-C3-6-алкенілоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

(Eab13) феноксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

(Eab14) феніл-C1-6-алкілкарбамоільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

(Eab15) фенілкарбамоільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

(Eab16) бензофурилзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу, яка може бути заміщена у бензофурановому кільці принаймні одним атомом галогену;

(Eab17) бензотіснл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у бензотіофеновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи у ролі замісника);

(Eab18) нафтилзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Eab19) піриділзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у піридиновому кільці принаймні одним атомом галогену у ролі замісника);

(Eab20) фурилзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фурановому кільці принаймні однією нітрогрупою у ролі замісника);

(Eab21) тієнілзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у тіофеновому кільці принаймні одним атомом галогену у ролі замісника);

(Eab22) тіазолілзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у тіазольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкільної групи та фенільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкільною групою);

(Eab23) тетразолілзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у тетразольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкільної групи та фенільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні одним атомом галогену у ролі замісника);

(Eab24) 2,3-дігідро-1H-інденілоксикарбонільну групу;

(Eab25) адамантанзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Eab26) феніл-C1-6-алкінілоксикарбонільну групу;

(Eab27) фенілтіо-C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Eab28) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Eab29) C2-6-алкенілоксикарбонільну групу;

(Eab30) C2-6-алкінілоксикарбонільну групу;

(Eab31) C3-8-циклоалкілзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Eab32) бензоїлзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу;

E12) групу, представлену наступною загальною формулою (Eb):



де пунктир означає, що зв'язок може бути подвійним, а R^{16} має ті самі значення, що R^{15}

E13) групу, представлену наступною загальною формулою (Ec):



де R^{17} представляє:

(Ee1) феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(Ec2) С1-6-алкоксикарбонільну групу

(Ec3) феніл-С1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

E14) піриділну групу

E15) групу, представлену наступною загальною формулою (Ee):



де R^{46} представляє фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи), феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи), феніл-С1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи), або С1-6-алкоксикарбонільну групу.

E16) феноксигрупу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

E17) бензоїлну групу (яка може бути заміщена у бензоїльному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

E18) 8-азабіцикло[3,2,1]октильна група, яка може бути заміщена у 8-азабіцикло[3,2,1]октановому кільці принаймні однією феноксигрупою (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи у ролі замісника)

E19) групу, представлену наступною загальною формулою (Ef):



де R^{47} та R^{48} однакові або різні і представляють атом водню, С1-6-алкільну групу, фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи) або піриділну групу (яка може бути заміщена у піридиновому кільці принаймні однією галогензаміщеною або не заміщеною С1-6-алкільною групою у ролі замісника), причому R^{47} та R^{48} можуть пов'язуватися між собою разом з сусідніми атомами азоту, утворюючи 5-7-членне насичене гетероциклічне кільце, яке може бути заміщене у гетероциклі принаймні однією фенільною групою (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи) у ролі замісника;

E20) феніл-С1-6-алкоксигрупу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

E21) амінозаміщену С2-6-алкенільну групу (яка може бути заміщена в аміногрупі принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкільної групи та фенільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

E22) оксазолідинільну групу (яка може бути заміщена у оксазлідіновому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника);

Група, представлена наступною загальною формулою (F):



де R^{19} та R^{20} різні або однакові і представляють:

F1) атом водню

F2) С1-С6 алкільну групу

F3) феніл-С1-6-алкільну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж феноксигрупи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи), атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи; аміногрупи, яка може мати принаймні одну групу, обрану з-поміж С1-6-алкільної групи та феніл-С1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи); піперазинільної групи (яка може бути заміщена у піперазино-

вому кільці принаймні однією феніл-С1-6-алкільною групою (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи) у ролі замісника); піперидильної групи (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією аміногрупою, яка може мати групу, обрану з-поміж фенільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи) та С1-6-алкільної групи, у ролі замісника;

F4) феноксі-С1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

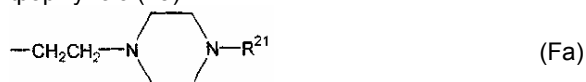
F5) аміно-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у аміногрупі принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкільної групи, С1-6-алкоксикарбонільної групи та фенільної групи, яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену та галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи

F6) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, феноксігрупи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи) та С1-6-алкоксикарбонільної групи

F7) С1-6-алкоксикарбонільну групу

F8) феніл-С1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

F9) групу, представлену наступною загальною формулою (Fa):



де R^{21} представляє С1-6-алкоксикарбонільну групу, феніл-С1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи), феніл-С1-6-алкільну групу феніл-С1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену та галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи) або фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-

алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

F10) 1-заміщену-4-піперидильну групу загальної формули (Fb)



де R^{22} представляє С1-6-алкоксикарбонільну групу. феніл-С1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи) або фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

F11) піпериділ С1-6-алкільну групу (яка може мати принаймні одну феноксігрупу (яка може мати принаймні одну галогензаміщену або незаміщену С1-6-алкільну групу у ролі замісника) у ролі замісника)

F12) Крім того, R^{19} та R^{20} можуть пов'язуватися між собою разом з сусідніми атомами азоту прямо або через гетероатоми або атоми вуглецю, утворюючи гетероциклічне кільце, представлене формулами (F12-1)-(F12-10) далі:

(F12-1) група, представлена наступною формулою (Fc)



де пунктир означає, що зв'язок може бути подвійним, а R^{23} представляє:

(Fc1) С1-6-алкільну групу

(Fc2) феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(Fc3) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи; аміногрупи, яка може мати у ролі замісника групу, обрану з-поміж С1-6 алкільної групи та феніл-С1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи); феноксігрупи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи), феніл-С1-6-алкоксигрупи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-

C1-6-алкоксигрупи) та піперидильної групи (яка може мати у піперидиновому кільці у ролі замісника принаймні одну аміногрупу, яка може мати принаймні одну групу, обрану з-поміж феніл-C1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи) та C1-6-алкільної групи

(Fc4) феніл-C1-6-алкоксигрупу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

(Fc5) біфеніл-C1-6-алкоксигрупу

(Fc6) феніл-C1-6-алкенілоксигрупу, яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні одним атомом галогену

(Fc7) феноксигрупу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

(Fc8) бензоїльну групу (яка може бути заміщена у бензольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

(Fc9) C1-6-алкоксикарбонільну групу

(Fc10) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкоксигрупою)

(Fc11) феніл-C1-6-алкоксикарбамоїльну групу, якій принаймні один атом галогену у фенільному кільці може бути заміщений

(Fc12) фенілкарбамоїльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

(Fc13) фенілтіогрупу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкоксигрупою)

(Fc14) фенілсульфоксид (який може бути заміщений у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкоксигрупою)

(Fc15) піриділ-C1-6-алкоксигрупу

(Fc16) група, представлена наступною формулою (Fca)

$-C(C-O)O-NR^{24}R^{25}$ (Fca)
де o має значення, наведені вище, а R^{24} та R^{25} кожний представляють:

(Fca1) атом водню;

(Fca2) C1-6-алкільну групу;

(Fca3) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної

групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

(Fca4) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи),

(Fca5) C1-6-алканойльну групу;

(Fca6) феніл-C2-6-алканойльну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні одним атомом галогену;

(Fca7) бензоїльну групу (яка може бути заміщена у бензольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

(Fca8) C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Fca9) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

(Fca10) фенілкарбамоїльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкільною групою)

(Fca11) піпериділоксикарбонільну групу, яка може бути заміщена у піперидиновому кільці принаймні одною фенільною групою (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкільною групою) у ролі замісника

(Fca12) R^{24} та R^{25} можуть утворювати 5-6-членне насичене гетероциклічне кільце через сусідні атоми азоту, яке може бути заміщене у гетероциклі принаймні одною групою, обраною з-поміж C1-6-алкоксикарбамоїльної групи, бензоїльної групи (яка може бути заміщена у бензольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи), фенілоксигрупи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи), феніл-C1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи), феніл-C2-6-алкенілової групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи) та фенільної групи (яка може

бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(F12-2) 4-заміщена-1-піперазинільна група, представлена наступною загальною формулою (Fd):



де R^{26} представляє:

(Fd1) атом водню

(Fd2) С1-6-алкільну групу

(Fd3) С3-8-циклоалкільну групу

(Fd4) С3-8-циклоалкіл-С1-6-алкільну групу

(Fd5) С1-6-алкоксикарбоніл-С1-6-алкільну групу

(Fd6) феніл-С2-6-алкенільну групу

(Fd7) феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 групами, обраними з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи, аміногрупи, яка може мати С1-6-алкільну групу у ролі замісника, С1-6-алкоксикарбонільної групи, феноксигрупи, феніл-С1-6-алкільної групи, імідазолільної групи та піперидильної групи)

(Fd8) біфеніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи та аміногрупи, яка може мати С1-6-алкільну групу у ролі замісника)

(Fd9) нафтил-С1-6-алкільну групу

(Fd10) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, ціаногрупи, аміногрупи, яка може мати С1-6-алкільну групу у ролі замісника, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи; С1-6-алкоксикарбонільної групи, карбоксильної групи, феноксигрупи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи); аміно-С1-6-алкільної групи (яка може мати в аміногрупі принаймні одну групу, обрану з-поміж фенільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи) та феніл-С1-6-алкоксигрупи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи))

(Fd11) біфенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною С1-6-алкільною групою)

(Fd12) аміногрупу, де аміногрупа заміщена С1-6-алкоксикарбонільною групою, феніл-С1-6-алкіламіногрупою (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною С1-6-алкільною групою) або феніламіногрупою (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи та атому галогену)

(Fd13) бензоіл-С1-6-алкільну групу (яка може мати у бензольному кільці принаймні один атом галогену у ролі замісника)

(Fd14) фенілкарбамоіл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною С1-6-алкільною групою)

(Fd15) тіазоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у тіазольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж галогензаміщеної або незаміщеної фенільної групи та С1-6-алкільної групи)

(Fd16) оксазоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у оксазольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж галогензаміщеної або незаміщеної фенільної групи та С1-6-алкільної групи)

(Fd17) індоліл-С1-6-алкільну групу

(Fd18) фурил-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фурановому кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною фенільною групою)

(Fd19) імідазоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у імідазольному кільці фенільною групою)

(Fd20) хіноліл-С1-6-алкільну групу

(Fd21) тетразолільну групу (яка може бути заміщена у тетразольному кільці фенільною групою)

(Fd22) піримідильну групу, яка може бути заміщена фенільною групою

(Fd23) піридильну групу

(Fd24) бензоксазолільну групу

(Fd25) бензотіазолільну групу

(Fd26) бензоксазоліл-С1-6-алкільну групу (яка може мати у бензоксазольному кільці принаймні одну оксогрупу у ролі замісника)

(Fd27) феноксі-С2-6-алканойльну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці атомом галогену

(Fd28) фенілтїо-С2-6-алканойльну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці атомом галогену

(Fd29) феніл-С2-6-алканойльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(Fd30) бензоїльну групу (яка може бути заміщена у бензольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи та аміногрупи, яка може мати С1-6-алкільну групу у ролі замісника)

(Fd31) біфенілкарбонільну групу

(Fd32) піриділкарбонільну групу

(Fd33) феніл-С2-6-алкенилкарбонільну групу, де атом галогену у фенільному кільці може бути заміщений

(Fd34) феніл-С1-6-алкілсульфонільну групу, де атом галогену у фенільному кільці може бути заміщений

(Fd35) бензолсульфонільну групу (яка може бути заміщена у бензольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену та С1-6-алкільної групи)

(Fd36) групу, представлену наступною формулою (Fda):

-COOR²⁷ (Fda)

де R²⁷ представляє:

(Fda1) галогензаміщену або незаміщену С1-8-алкільну групу

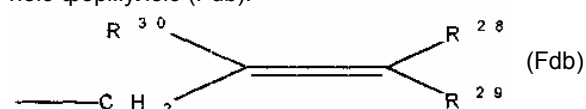
(Fda2) С3-8-циклоалкільну групу

(Fda3) С3-8-циклоалкіл-С1-6-алкільну групу

(Fda4) С1-6-алкоксі-С1-6-алкільну групу

(Fda5) аміно-С1-6-алкільну групу, яка може мати С1-6-алкільну групу

(Fda6) групу, представлену наступною загальною формулою (Fdb):



де R²⁸, R²⁹ та R³⁰ представляють атом водню, С1-6-алкільну групу або фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксігрупи) відповідно;

(Fda7) феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-5 групами, обраними з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксігрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкілтіогрупи, феніл-С1-6-алкоксігрупи, гідроксигрупи, С1-6-алкілсульфінільної групи, ціаногрупи, С1-6-алканойльної групи, бензойної групи, феніл-С1-6-алкільної групи, яка може мати С1-6-алкоксигрупу в алкільній частині, аміногрупу, нітрогрупу, карбамоїльну групу, С1-6-алкіламіногрупу, С1-6-алкоксикарбонільну групу, С1-6-алкіламінкарбонільну групу, С1-6-алкоксикарбоніламіногрупу, три-С1-6-алкілсилоксигрупу, піролільну групу, тетрагідропіранілоксигрупу та імідазолільну групу

(Fda8) біфеніліл-С1-6-алкільну групу

(Fda9) бензгідрильну групу (яка може бути заміщена у бензольному кільці принаймні одною групою, обраною з-поміж атома галогену, трифторметильної групи та трифторметоксигрупи

(Fda10) феноксі-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксігрупи)

(Fda11) феніл-С2-6-алкінілну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні од-

нією галогензаміщеною або незаміщеною С1-6-алкільною групою у ролі замісника)

(Fda12) піриділ-С1-6-алкільну групу

(Fda13) групу, представлену наступною загальною формулою (Fdc):



де R³¹ представляє фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксігрупи); феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксігрупи) або бензойільну групу (яка може бути заміщена у бензольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксігрупи)

(Fda14) піперидин-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у піперидиновому кільці феноксигрупою, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну заміщену або незаміщену алкільну групу у ролі замісника)

(Fda15) аміно-С1-6-алкільну групу, яка може мати у ролі замісника принаймні одну групу, обрану з-поміж С1-6-алкільної групи та фенільної групи, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну заміщену або незаміщену С1-6-алкоксигрупу у ролі замісника

(Fda16) 1,2,3,6-тетрагідропіриділ-С1-6-алкільну групу, яка може бути заміщена у 1,2,3,6-тетрагідропіридиновому кільці принаймні однією фенільною групою, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну заміщену або незаміщену С1-6-алкоксигрупу у ролі замісника

(Fda17) нафтил-С1-6-алкільну групу

(Fda18) флуореніл-С1-6-алкільну групу

(Fda19) піриділ-С1-6-алкільну групу

(Fda20) фурил-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фурановому кільці галогензаміщеною або незаміщеною фенільною групою)

(Fda21) тієніл-С1-6-алкільну групу

(Fda22) оксазоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у оксазольному кільці атомом галогену або галогензаміщеною або незаміщеною фенільною групою)

(Fda23) оксадіазоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у оксадіазольному кільці галогензаміщеною або незаміщеною фенільною групою)

(Fda24) піразоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у піразольному кільці галогензаміщеною або незаміщеною фенільною групою)

(Fda25) бензотігніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у бензотіофеновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену та галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксігрупи)

(Fda26) тієніл-С1-6-алкільну групу, яка може бути заміщена у тієфеновому кільці атомом галогену

(Fda27) бензотіазоліл-1-6-алкільну групу

(Fda28) бензофурил-1-6-алкільну групу, яка може бути заміщена у бензофурановому кільці атомом галогену

(Fda29) індолініл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у індоліновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкільної групи та оксогрупи)

(Fda30) бензоксазоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у бензоксазольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, С1-6-алкільної групи та оксогрупи)

(Fda31) хроменил-С1-6-алкільну групу

(Fda32) 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл-С1-6-алкільну групу, яка може бути заміщена у хіноліновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкільної групи та оксогрупи)

(Fda33) тіазоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у тіазольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної фенільної групи та С1-6-алкільної групи)

(Fda34) тетразоліл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у тетразольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж галогензаміщеної або незаміщеної фенільної групи та С1-6-алкільної групи)

(Fd37) групу, представлену наступною формулою (Fe):

$-Z-NR^{32}R^{33}$ (Fe)

де Z представляє $-C=O$ або $-C=S$, а R^{32} та R^{33} однакові або різні й представляють:

(Fe1) атом водню

(Fe2) С1-6-алкільну групу

(Fe3) С3-8-циклоалкільну групу

(Fe4) феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(Fe5) феніл-С2-6-алкенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(Fe6) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(Fe7) R^{32} та R^{33} можуть пов'язуватися між собою разом із сусідніми атомами азоту через інші атоми вуглецю, утворюючи піперидинове або 1,2,3,6-тетрагідропіридинове кільце може бути заміщене у піперидиновому або 1,2,3,6-тетрагідропіридиновому циклі фенільною групою, яка може бути заміщена принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену та галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи

(Fd38) групу, представлену наступною формулою (Ff)



де R^{34} представляє атом водню або С1-6-нижчу алкільну групу, а R^{35} представляє:

(Ff1) С3-8-циклоалкільну групу

(Ff2) С3-8-циклоалкенільну групу

(Ff3) групу, представлену наступною загальною формулою (Ffa):



де R^{36} , R^{37} та R^{38} кожний представляють атом водню, С1-6-алкільну групу, фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні 1-5 групами, обраними з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи, С1-4-алкілендіоксигрупи, С1-6-алкілсульфонільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкілтіогрупи, нітрогрупи та аміногрупи, яка може мати 1-6-алканойльну групу у ролі замісника; бензофурильну групу (яка може бути заміщена у бензофурановому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи); фурильну групу (яка може бути заміщена у фурановому кільці фенільною групою, яка може мати атом галогену у ролі замісника) або тіазолільну групу (яка може бути заміщена у тіазольному кільці фенільною групою, яка може мати атом галогену у ролі замісника)

(Ff4) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, С3-8-циклоалкільної групи, гідроксильної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-8-алкоксигрупи; С3-8-циклоалкоксигрупи, С1-4-алкілендіоксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, феніл-С2-6-алкенільної групи, С2-6-алканойлоксигрупи, аміногрупи, яка може мати С1-6-алканойльну групу у ролі замісника. С1-6-алкілсульфоніламіногрупи, феніл-С1-6-алкоксигрупи, феноксигрупи, аміногрупи, що має принаймні одну С1-6-алкільну групу у ролі замісника; аміногрупи, що має принаймні одну фенільну групу у ролі замісника; аміно-С1-6-алкоксигрупи, що має принаймні одну С1-6-алкільну групу у ролі замісника; С1-6-алкоксикарбонільної групи, С1-6-алкоксикарбоніл-С1-6-алкоксигрупи, С1-6-алкілтіогрупи, піролільної групи, імідазольної груп, піперидильної групи, морфолінової групи, піролідильної групи, тієнільної групи, бензофурильної групи, піперазинильної групи (яка може бути заміщена у піперазининовому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкільної групи, феніл-С1-6-алкільної групи та бензоїльної групи, яка може мати принаймні одну С1-6-алкільну групу у ролі замісника); хінолільної групи, яка може бути заміщена у хіноліновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксигрупи та ок-

ногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи) або феніл-С2,6-алкенільну групу фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(F12-3) морфолінову групу

(F12-4) імідазолільну групу

(F12-5) 1,4-діоксазаспіро[4,5]децильну групу (яка може бути заміщена у 1,4-діоксазаспіро[4,5]декановому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника)

(F12-6) гомопіперазинільну групу (яка може бути заміщена у гомопіперазинільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксикарбонільної групи, феніл-С1-6-алкоксикарбонільної групи та фенілзаміщеної або незаміщеної фенільної групи у ролі замісника)

(F12-7) піперазинільну групу (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж оксогрупи, С1-6-алкільної групи та феніл-С1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільною групою)

(F12-8) піперидільну групу (яка може бути заміщена у піперидиновому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника)

(F12-9) піролідинільну групу (яка може бути заміщена у піролідиновому кільці принаймні однією С1-6-алкільною групою, яка може мати галогензаміщену або незаміщену С1-6-алкоксигрупу у ролі замісника)

(F12-10) ізоіндолінільну групу

F13) більш того, R^{19} та R^{20} можуть пов'язуватися між собою разом із сусідніми атомами азоту прямо або через гетероатоми, утворюючи циклічний імід або амід за варіантами (F13-1)-(F13-11), що наведені нижче:

(F13-1) сукцинімідну групу

(F13-2) оксазолідинільну групу (яка може бути заміщена у оксазолідиновому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника)

(F13-3) бензо-1,3-оксазолідинільну групу (яка може бути заміщена у бензо-1,3-оксазолідиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж оксогрупи, атому галогену та фенільної групи, у ролі замісника)

(F13-4) імідазолідинільною групою (яка може бути заміщена у імідазолідиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж оксогрупи, феніл-С1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 групами, обраними з-поміж атома галогену та С1-6-алкоксигрупи), та фенільної групи)

(F13-5) бензімідазолідинільною групою (яка може бути заміщена у бензімідазолідиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж оксогрупи, атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, аміногрупи, яка може мати С1-6-алкільну групу у ролі замісника, С1-6-алкоксикарбонільної групи та піперидинільної групи (яка може бути заміщена у піперидиновому

кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкільної групи, фенільної групи, де у фенільному кільці можуть бути заміщені 1-3 атоми галогену, С1-6-алкоксикарбонільної групи та феніл-С1-6-алкоксикарбонільної групи у ролі замісника)

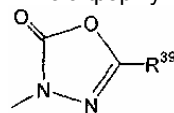
(F13-6) фталімідну групу

(F13-7) індолінільну групу (яка може бути заміщена у індоліновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкільної групи, атому галогену або оксогрупи у ролі замісника)

(F13-8) 2,3-дігідробензотіазолільну групу (яка може мати принаймні одну оксогрупу у 2,3-дігідробензотіазольному кільці)

(F13-9) 1Н-2,4-бензаоксазинільну групу (яка може бути заміщена у 1Н-2,4-бензаоксазиновому кільці принаймні однією оксогрупою у ролі замісника)

(F13-10) групу, представлену наступною загальною формулою (Fg):

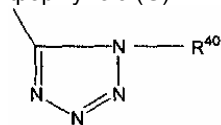


(Fg)

де R^{39} представляє: атом водню, феніл-С1-6-алкільну групу, яка може мати у фенільному кільці атом галогену у ролі замісника, фенілокси-С1-6-алкільну групу, яка може мати у фенільному кільці атом галогену у ролі замісника, феніл-С2-6-алкенільну групу, яка може мати у фенільному кільці атом галогену у ролі замісника, фенільну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи та фенільної групи у ролі замісника; піридинільну групу або піразинільну групу, а

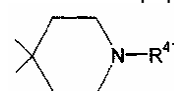
(F13-11) 1,3-тіазолідинільну групу (яка може бути заміщена у 1,3-тіазолідиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж оксогрупи та феніл-С1-6-алкільнової групи, яка може мати у фенільному кільці галогензаміщену або незаміщену С1-6-алкільну групу у ролі замісника,

група, представлена наступною загальною формулою (G):



(G)

де R^{40} представляє С1-6-алкільну групу або галогензаміщену або незаміщену фенільну групу спірокільцева група, представлена наступною загальною формулою (H):



(H)

де R^{41} представляє:

H1) атом водню,

H2) С1-6-алкільну групу,

H3) феніл-С1-6-алкільну групу, яка може мати у фенільному кільці фенільну групу у ролі замісника,

H4) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або

ними 3-поміж атома галогену, аміногрупи, яка може мати С1-6-алкоксикарбонільну групу у ролі замісника, карбоксильної групи, С1-6-алкоксикарбонільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи, піперазинільної групи, яка може мати у піперазиновому кільці С1-6-алкільну групу у ролі замісника та морфоліновою групою)

H29) феніл-С1-6-алкілкарбамоільну групу (яка може бути замінена у фенільному кільці принаймні одною групою, обраною з-поміж галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи або галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

H30) піперазинілкарбонільну групу (яка може бути замінена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксикарбонільної групи, феніл-С1-6-алкоксикарбонільної групи, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну галогензаміщену або незаміщену С1-6-алкільну групу, та феніл-С1-6-алкільної групи, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну галогензаміщену або незаміщену С1-6-алкільну групу)

за умови, що, коли R^1 - атом водню, а R^2 - група, представлена вищенаведеною загальною формулою (A), R^3 не може бути ізопропиловою групою; коли R^1 - атом водню, а R^2 - група, представлена вищенаведеною загальною формулою (E) при $m=0$ R^{11} не може бути атомом водню; коли R^1 - атом водню, а R^2 - група, представлена вищенаведеною загальною формулою (F), то R^{19} не може бути атомом водню, а R^{20} не може бути трет-бутоксикарбонільною групою.

Реакцію сполуки (10a) або (10b) зі сполукою (28) провадять у придатному розчиннику або без розчинника, у присутності основи або без неї.

Розчинниками у цій реакції можуть бути, наприклад, вода, спирт (метанол, етанол, ізопропанол, n-бутанол, трет-бутанол тощо), ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол, тетралін, o-хлорбензол, m-хлорбензол, 2,3-діхлорбензол тощо), галогеновані вуглеводні (діхлорметан, діхлоретан, хлороформ, чотирихлористий вуглець тощо), етери (діетилетер, діоксан, тетрагідрофуран, дігліоксим, діпропілетер, діметоксіетан тощо), насичені вуглеводні (n-бутан, n-гексан, циклогексан, рідкий парафін тощо), кетони (ацетон, метилетипкеон та подібні), полярні розчинники (N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід, діметилсульфоксид, триамід гексаметилфосфору, ацетонітрил, 1-метил-2-піролідион (NMP) тощо) та суміші цих розчинників.

У якості основ можна вживати загальновідомі неорганічні та органічні сполуки.

До неорганічних основ належать карбонати лужних металів (карбонат натрію, карбонат калію тощо), бікарбонати лужних металів (бікарбонат натрію, бікарбонат калію тощо), гідроксиди лужних металів (гідроксид натрію, гідроксид калію тощо), фосфати лужних металів (фосфат натрію, фосфат

калію тощо), лужні метали (натрій, калій тощо), амід лужних металів (амід натрію та подібні), алколяти лужних металів (метилат натрію, етилат натрію, трет-бутоксид натрію тощо).

Органічними основами є, наприклад, ацетати (ацетат натрію, ацетат калію та подібні), піридин, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, діметиланілін, 1-метилпіролідін, N-метилморфолін, N,N-діметил-4-амінопіридин, 1,5-діазобіцикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-діазобіцикло[2.2.2]октан (DABCO) та подібні.

Кількість сполуки (28), як правило, становить щонайменше 1 моль, переважно приблизно 1-5 молів, на моль сполуки (10a) або (10b).

Кількість основи, як правило, становить від 0,1 до 1 моля, переважно 0,1-0,5 моля, на моль сполуки (10a) або (10b).

Реакцію сполуки (10a) або (10b) зі сполукою (28) провадять, як правило, при температурі від кімнатної до 150°C, переважно від кімнатної до 120°C, протягом від 10 хвилин до 24 годин.

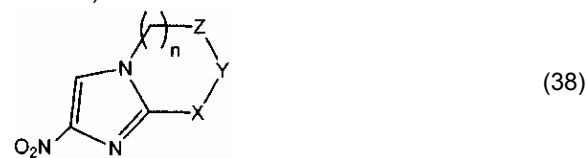
Реакцію одержання сполуки (30a) зі сполуки (29a) та реакцію одержання сполуки (30b) зі сполуки (29b) провадять у придатному розчиннику або без розчинника, у присутності основи.

Розчинники та основні сполуки, що вживаються при вищенаведеній реакції сполуки (10a) або (10b) зі сполукою (28), придатні й у цьому разі.

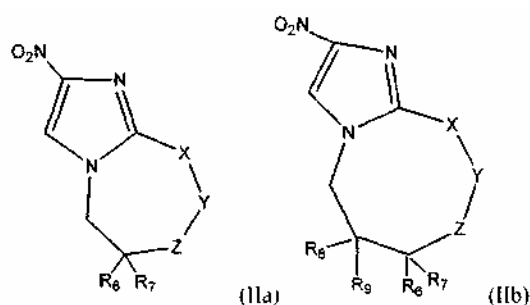
Кількість основи, як правило, становить біля 1 моля, переважно 1-2 моля, на моль сполуки (29a) або (29b).

Зазначену реакцію провадять, як правило, при температурі від 0 до 150°C, переважно від 0 до 120°C, протягом від 10 хвилин до 48 годин.

Сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (2) також можна вести до сполуки (38), яка є протитуберкульозним засобом і описана у WO97/01562 (японська патентна публікація Hei 11-508270).

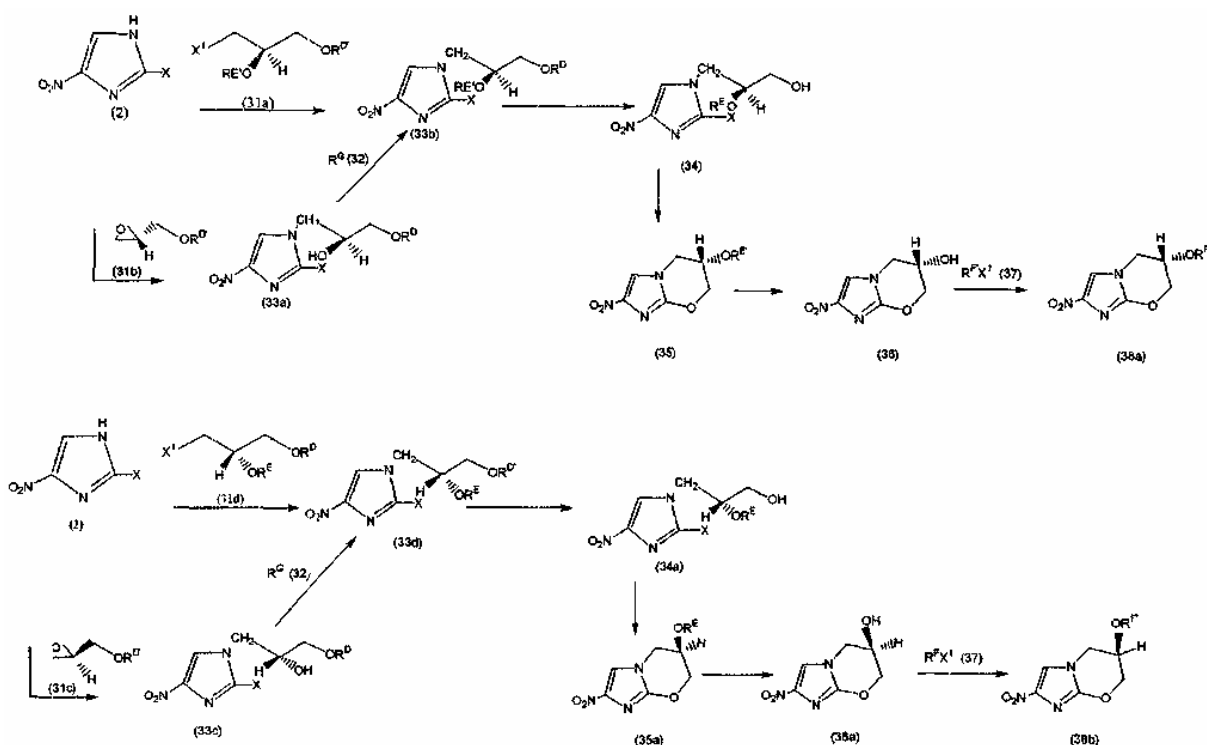


де X - атом кисню, атом сірки або NR_2 (де R_2 - атом водню, нижча алкільна група, арильна група, циклоалкільна група, гетероциклічна група, замінена гетероциклічна група, гетероциклічна алкільна група, COR_3 , SO_2R_4 або COR_4R_5 ; R_3 , R_4 та R_5 кожний незалежно від інших обрані з групи, до якої входять атом водню, нижча алкільна група, арильна група, алкіларильна група, алкоксарильна група, алкілгетероциклічна група та алкоксигетероциклічна група; n - 1,2 або 3; Y та Z кожний незалежно від іншого обрані з групи, до якої входять атом кисню, CH_2 , CO, CR_4R_5 та NR_4 (де значення R_4 , R_5 такі самі, як вище), за умови, що коли n=2 або 3, сполука (38) може містити деякі замісники, як показано нижче у наступних загальних формулах (IIa) та (IIb)



R_6 , R_7 , R_8 та R_9 незалежно один від одного обрані з групи, до якої входять атом водню, нижча алкільна група, арильна, алкіларильна, алкоксіалкільна, алкоксіалкіларильна, алкоксіалкілгетероциклічна, алкіларилалкіларильна, алкілариларильна, алкілциклоалкільна, алкоксіарильна, алкіл-гетероциклічна та алкоксігетероциклічна групи. Сполуку (38) можна одержувати, наприклад, за нижченаведеною схемою реакції 13.

Схема реакції 13



де X та X^1 визначені вище, $R^{D'}$ та $R^{E'}$ кожний являють собою тетрагідропіранильну групу, три(нижчоалкіл)силільну групу, нижчу алканойльну групу, яка може мати у фенільному кільці нижчі алкоксигрупи у ролі замісників; $R^{E'}$ - заміщена або незаміщена арилалкільна група, алкільна група, заміщена або незаміщена арилалкоксіалкільна група або заміщена або незаміщена гетероциклічна алкільна група, $R^{G'}$ - 3,4-дігідро-2H-піран або R^1X^1 (X^1 визначено вище, R^1 - три(нижчоалкіл)силільна група, нижча алканойльна група або феніл-нижчоалкільна група, яка може мати у фенільному кільці нижчі алкоксигрупи у ролі замісників).

Прикладами три(нижчоалкіл)силільної групи можуть бути силільна група з 3 замісниками, кожний з яких являє собою алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом з 1-6 атомами вуглецю, як от трет-бутилдиметилсиліл, триметилсиліл, n-бутилетилметилсиліл, трет-бутилдипропилсиліл, n-пентилдіетилсиліл, n-гексилпропилметилсиліл тощо.

Нижча алканойльна група - це алканойльна група з прямим або розгалуженим ланцюгом з 1-6 атомами вуглецю, наприклад, формил, ацетил, пропіонил, бутирил, ізобутирил, пентаноїл, трет-бутилкарбоніл, гексаноїл та подібні.

Реакцію сполуки (2) зі сполукою (31a) та реакцію сполуки (2) зі сполукою (31d) можна провадити за умов, подібних до реакції сполуки (4) зі сполукою (9) за вищенаведеною схемою реакції 3, де X^2 - атом галогену.

Реакцію одержання сполуки (34) зі сполуки (33b) та реакцію одержання сполуки (34a) зі сполуки (33d), де $R^{D'}$ - три(нижчоалкіл)силільна група, провадять у придатному розчиннику у присутності десилілюючого агента. Придатним є будь-який розчинник з числа тих, що застосовуються у реакції введення сполуки (1a) до сполуки (2a) у вищенаведеній схемі реакції 3. Як приклад десилілюючого агента можна навести алкіламонійгалід, як от тетрабутиламоній. Десилілюючий агент уживають у принаймні еквімолярній кількості, переважно у кількості 1-2 моля, на моль сполук (33b) або (33d). Зазначену реакцію ведуть при 0-100°C, переважно

0-70°C, протягом 1-30 годин. Якщо де R^D - тетрагідропіранильна група, нижча алканойльна група або феніл-нижчоалкільна група, яка може мати у фенільному кільці нижчі алкоксигрупи у ролі замісників, то реакцію можна вести за умов, аналогічних реакції сполуки (4) зі сполукою (9) за вищенаведеною схемою реакції 3, де X^2 - атом галогену.

Реакцію сполуки (33a) зі сполукою (32) та реакцію сполуки (33c) зі сполукою (32) можна проводити за умов, подібних до реакції сполуки (40a) зі сполукою (32) за нижченаведеною схемою реакції 14.

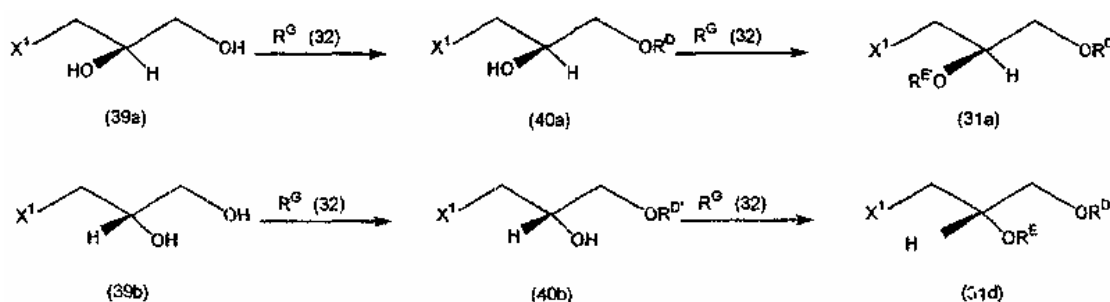
Реакцію одержання сполуки (35) зі сполуки (34), реакцію одержання сполуки (35a) зі сполуки (34a), реакцію одержання сполуки (36) зі сполуки

(35), реакцію одержання сполуки (36a) зі сполуки (35a), реакцію сполуки (36) зі сполукою (37) та реакцію сполуки (36a) зі сполукою (37) можна проводити за способом, описаним у WO97/01562 (японська патентна публікація Hei 11-508270).

Серед сполук (33a), (33b), (33c), (33d), (34) та (34a) ті похідні 4-нітроімідазолу за виділеною з заявки №a200503528 заявкою, де X - атом бромів або група формули $-S(O)_nR^1$ (де R^1 та n визначені вище), є новими сполуками, які використовуються як проміжні при синтезі протитуберкульозних препаратів.

Вихідні матеріали сполук (31a) та (31d) можна одержувати за нижченаведеною схемою реакції 14.

Схема реакції 14



де X^1 , R^D , R^G та R^E визначені вище.

Реакцію сполуки (39a) або сполуки (39b) зі сполукою (32) та реакцію сполуки (40a) або сполуки (40b) зі сполукою (32) можна проводити у придатному розчиннику, коли R^G є 3,4-дігідро-2H-піран. Придатним є будь-який розчинник з числа тих, що застосовуються у реакції сполуки (4) зі сполукою (9) у вищенаведеній схемі реакції 3, де X^2 - атом галогену. Зазначену реакцію ведуть при 0-100°C, переважно 0-70°C, протягом 1-30 годин. Доцільно проводити цю реакцію з додаванням каталізатора, наприклад, мінеральної кислоти (соляної, сірчаної тощо), органічної кислоти (піридиній-р-толуолсульфонової та подібних). Якщо R^G - R^1X^1 , то реакцію можна проводити за умов, подібних до реакції сполуки (4) зі сполукою (9) за вищенаведеною схемою реакції 3, де X^2 - атом галогену.

При реакції сполуки (39a) або сполуки (39b) зі сполукою (32) та реакції сполуки (40a) або сполуки (40b) зі сполукою (32), коли R^G - R^1X^1 , а R^1 - три(нижчоалкіл)силільна група, сполуку (40a) та сполуку (40b) можна одержувати у присутності імідазолу у придатному розчиннику. Придатним є будь-який розчинник з числа тих, що застосовуються у реакції сполуки (4) зі сполукою (9) у вищенаведеній схемі реакції 3, де X^2 - атом галогену.

Кількість сполуки (32) становить щонайменше 1, переважно 1-2 моля на моль сполуки (39a) або сполуки (39b), або сполуки (40a) або сполуки (40b). Кількість імідазолу становить щонайменше 1, переважно 1-2 моля на моль сполуки (39a) або сполуки (39b), або сполуки (40a) або сполуки (40b). Зазначену реакцію ведуть при 0-100°C, переважно 0-70°C, протягом 1-30 годин.

Кожну з цільових сполук, одержаних за вищенаведеними реакціями, можна видалити з реакційної суміші відомими прийомами розділення та піддати подальшому очищенню. До таких прийомів розділення та очищення належать, наприклад, дистиляція, перекристалізація, колонкова хроматографія, іонообмінна хроматографія, гель-хроматографія, афінна хроматографія, препаративна тонкошарова хроматографія, екстракція розчинниками тощо.

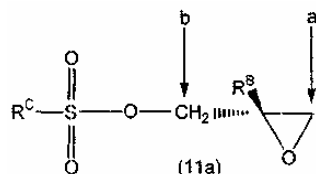
Сполуки 1-заміщеного-4-імідазолу загальної формули (1) за винаходом легко утворюють солі з відомими фармакологічно прийнятними кислотами. Це неорганічні кислоти (сірчана, азотна, соляна, фосфорна, бромистоводнева тощо), органічні кислоти (оцтова, р-толуолсульфорова, метансульфорова, етансульфорова, щавлева, малеїнова, фумарова, цитринова, бурштинова, яблучна, винна, маленова, молочна, бензойна тощо).

Сполуки 1-заміщеного-4-імідазолу загальної формули (1) за винаходом включають стереоізомери та оптичні ізомери.

Сполуки 1-заміщеного-4-імідазолу загальної формули (1) за винаходом переважно використовують як проміжні при синтезі протитуберкульозних препаратів, як показано на вищенаведених схемах реакцій 12 та 13.

Вихідним матеріалом при одержанні сполук 1-заміщеного-4-імідазолу загальної формули (10) за винаходом є сполука (11). При використанні сполуки (11) (наприклад, сполуки (11a) або (11b), реакція зі сполукою 4-нітроімідазолу (2) відбувається селективно у конкретній позиції (b), як показано нижче, завдяки чому можна одержати сполуку (10)

(10a) або (10b) за винаходом з високою оптичною



де R^B та R^C визначені вище.

Згідно з винаходом цільові сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a) за винаходом можна одержувати, минаючи вибухонебезпечні проміжні стадії.

Спосіб одержання за винаходом технологічно простий і не потребує складних процесів очищення.

Згідно з винаходом цільові сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a) одержують з високим виходом при малій собівартості.

Отже, способи одержання за винаходом є прийнятні для промислових >мов.

Приклади

Далі винахід пояснюється кількома прикладами здійснення.

Посилальний приклад 1

Одержання 2,5-дібром-4-нітроімідазолу

До суспензії 25 і 4-нітроімідазолу та 40,87г бікарбонату натрію у 100мл води додають по краплинах 26,5мл бром у при температурі нижче 10°C, реакційну суміш перемішують 1 годину при 25-30°C і 4 години при 50-60°C. Потім до реакційної суміші додають по краплинах концентровану соляну кислоту при температурі нижче 10°C до рН1, відфільтровують кристали і ретельно промивають водою. Кристали сушать 24 години при 50°C під пониженим тиском, одержуючи 51,01г (вихід 85,2%) 2,5-дібром-4-нітроімідазолу у вигляді жовтавого порошку.

Посилальний приклад 2

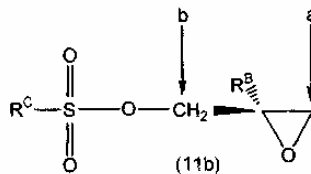
Одержання 2,5-дібром-1-метоксиметил-4-нітроімідазолу

На крижаній бані до розчину 20,08г 2,5-дібром-4-нітроімідазолу у 100мл N,N-діметилформаміду додають 3,56г гідриду натрію. За 10 хвилин додають по краплинах 6,75мл хлорметилметилетеру при 10-15°C, після чого повертають реакцію до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують 5 годин на крижаній бані, додають 0,30г гідриду натрію та 0,56г хлорметилметилетеру. перемішують ще 1 годину при кімнатній температурі. Далі реакційну суміш охолоджують на крижаній бані, додають воду та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують під пониженим тиском. Одержані сірі кристали промивають діізопропілєтером і сушать 24 години при 50°C, одержуючи 19,68г (вихід 84,3%) жовтого порошку 2,5-дібром-1-метоксиметил-4-нітроімідазолу.

Посилальний приклад 3

Одержання (S)-2-метилгліцидил-4-нітробензолсульфонату

чистотою та високим виходом за одну стадію.



До охолодженого до -10°C розчину 83,0г β-металілового спирту, 16,19г діізопропіл-D-(-)-тартрату та 41,5г молекулярного сита 4A у 830мл толуолу додають 17,0мл тетраізопропоксиду титану, реакційну суміш перемішують 30 хвилин при -10°C і додають по краплинах 415мл 80% гідропероксиду кумолу при температурі від -10°C до -2°C. Реакційну суміш перемішують 22 години при 0°C, після чого відновлюють залишок гідропероксиду кумолу, додаючи по краплинах 141,1мл триметилфосфіту при температурі від -20°C до -5°C. Кінцеву точку цієї відновлювальної реакції визначають індикаторним йодноцинковим папером.

До реакційної суміші додають 219мл триетиламіну, потім по краплинах розчин 332г 4-нітробензолсульфонілхлориду у 830мл толуолу при температурі від -30°C до -16°C і перемішують при -10°C протягом 1 години. Суспензію фільтрують з целітом, фільтрат промивають 15% водним розчином винної кислоти, водний розчин насичують бікарбонатом натрію, а потім хлоридом натрію. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під пониженим тиском, одержуючи 695г коричневої олії. Її кристалізують з доданням 3320мл діізопропілєтеру, кристали відфільтровують та очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан), потім перекристалізують з суміші 5:1 діізопропілєтер:етилацетату, одержуючи 119,1г (вихід 37,9%) цільової сполуки у вигляді жовтавих кристалів. Точка топлення 71-72°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.): 1,38 (3H, s), 2,67 (1H, d, J=4,8Гц), 2,72 (1H, d, J=4,5Гц), 4,03 (1H, d, J=11,1Гц), 4,27 (1H, d, J=11,1Гц), 8,10-8,15 (2H, m), 8,39-8,44 (2H, m).

Оптична чистота: 96,6% білизни (надлишок енантіомерів).

Оптична чистота визначається високоефективною рідинною хроматографією (HPLC) за наступних умов:

Колонка: CHIRALPAK AD (4,6мм×діаметр 250мм) фірми Дайсел кемікл індастріз

Рухомий шар: n-гексан:ізопропанол =800:200

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі визначення: 254nm

Посилальний приклад 4

Одержання (R)-2-метилгліцидил-4-нітробензолсульфонату

До охолодженого до -10°C розчину 10,0г β-металілового спирту, 1,95г діізопропіл-1-(-)-тартрату та 5,13г молекулярного сита 3A у 100мл толуолу додають 2,0мл тетраізопропоксиду титану, реакційну суміш охолоджують до -10°C та перемішують 30 хвилин при -10°C і додають по краплинах 49,6мл 80% гідропероксиду кумолу при температурі від -10°C до -2°C. Реакційну суміш

перемішують 18 годин при -5°C , після чого відновлюють залишок гідропероксиду кумолу, додаючи по краплинах 18,1мл триметилфосфіту при температурі від -10°C до -2°C . Кінцеву точку цієї відновлювальної реакції визначають індикаторним йодноцинковим папером.

До реакційної суміші додають розчин 23,3мл триетиламіну та 1,02г N,N-діметил-4-амідопіридину у 20мл толуолу, потім по краплинах розчин 35,15г 4-нітробензолсульфонілхлориду у 80мл толуолу при температурі від -10°C до -2°C і перемішують при -5°C протягом 3 годин. Суспензію фільтрують з целітом, фільтрат промивають 15% водним розчином винної кислоти, водний розчин насичують бікарбонатом натрію, а потім хлоридом натрію. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під пониженим тиском, одержуючи 101,1г коричневої олії.

Її кристалізують з доданням 3320мл n-гексану, кристали відфільтровують та перекристалізують з суміші 5:1 діізопропілтер:етилацетату, одержуючи 18,6г (вихід 48,9%) цільової сполуки у вигляді жовтавих кристалів. Точка топлення $71-72^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.): 1,38 (3H, s), 2,67 (1H, d, $J=4,8\text{Гц}$), 2,72 (1H, d, $J=4,5\text{Гц}$), 4,03 (1H, d, $J=11,1\text{Гц}$), 4,27 (1H, d, $J=11,1\text{Гц}$), 8,10-8,15 (2H, m), 8,39-8,44 (2H, m).

Оптична чистота: 97,0% білизни.

Оптична чисто та визначається високоефективною рідинною хроматографією (HPLC) за наступних умов:

Колонка: CHIRALPAK AD (4,6мм×діаметр 250мм) фірми Дайсел кемікл індастріз Лтд.

Рухомий шар: n-гексан:ізопропанол =800:200

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі визначення: 254нм.

Посилальний приклад 5

Одержання (R)-2-метилгліциділ-3-нітробензолсульфонату

До розчину 10,0г β -металілового спирту, 3,89г діізопропіл-1-(+)-тартрату та 10,0г молекулярного сита 4A у 200мл толуолу додають по краплинах 4,07мл тетраізопропоксиду титану, реакційну суміш охолоджують до -5°C та перемішують 30 хвилин при -5°C і додають по краплинах 49,6мл 80% гідропероксиду кумолу при температурі від -13°C до -10°C . Реакційну суміш перемішують 3,5 години при -10°C , після чого відновлюють залишок гідропероксиду кумолу, додаючи по краплинах 18,1мл триметилфосфіту при температурі від -15°C до -5°C . Кінцеву точку цієї відновлювальної реакції визначають індикаторним йодноцинковим папером.

До реакційної суміші додають розчин 23,3мл триетиламіну та 2,0г N,N-діметил-4-амідопіридину у 10мл метиленхлориду, потім по краплинах розчин 33,9г 3-нітробензолсульфонілхлориду у 50мл метиленхлориду при температурі від -15°C до -5°C і перемішують при -10°C протягом 17 годин. Суспензію фільтрують з целітом, фільтрат промивають 15% водним розчином винної кислоти, водний розчин насичують бікарбонатом натрію, а потім хлоридом натрію. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під

пониженим тиском, одержуючи 129,2г коричневої олії.

Одержану олію очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 3:1), одержуючи 24,14г (вихід 63,5%) (R)-2-метилгліциділ-3-нітробензолсульфонату у вигляді жовтавої олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.): 1,38 (3H, s), 2,67 (1H, d, $J=4,8\text{Гц}$), 2,73 (1H, d, $J=4,8\text{Гц}$), 4,05 (1H, d, $J=11,0\text{Гц}$), 4,28 (1H, d, $J=11,0\text{Гц}$), 7,81 (1H, d, $J=8,2\text{Гц}$), 8,26 (1H, ddd, $1=7,8, 1,8, 1,0\text{Гц}$), 8,53 (1H, ddd, $J=8,2, 2,1, 1,0\text{Гц}$), 8,78 (1H, dd, $J=2,1, 1,8\text{Гц}$).

Оптична чистота: 92,6% білизни.

Оптична чистота визначається високоефективною рідинною хроматографією (HPLC) за наступних умов:

Колонка: CHIRALPAK AD (4,6мм×діаметр 250мм) фірми Дайсел кемікл індастріз Лтд.

Рухомий шар: n-гексан:ізопропанол =850:150

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі визначення: 254нм.

Приклад 1

Синтез 2-бром-1-метоксиметил-4-нітроімідазолу

Суспензію 17,15г 2,5-дібром-1-метоксиметил-4-нітроімідазолу, 13,73г сульфату натрію у 100мл діметилформаміду та 50мл води перемішують при кімнатній температурі 8 годин. Реакційну суміш нейтралізують водним розчином, насиченим бікарбонатом натрію, потім додають етилацетат та воду. Органічну фазу промивають водним розчином, насиченим хлоридом натрію, та сушать над безводним сульфатом натрію, далі концентрують під пониженим тиском, одержуючи 11,17г (вихід 86,8%) 2-бром-1-метоксиметил-4-нітроімідазолу у вигляді білого порошку.

El (m/z) M^+ : 235, 237

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.): 7,93 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

Приклад 2

Синтез 2-бром-4-нітроімідазолу

Розчин 11,17г 2-бром-1-метоксиметил-4-нітроімідазолу у 10мл метанолу та 60мл 5N соляної кислоти перемішують 2,5 години зі зворотним холодильником. Реакційній суміші дають вистояти 24 години при кімнатній температурі, перемішують 1 годину на крижаній бані, відфільтровують кристалічний осад та сушать при 50°C під пониженим тиском 24 години, одержуючи 6,0г (вихід 66%) білого порошку 2-бром-4-нітроімідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ч. на млн.): 8,42 (s, 1H), 14,10 (bs, 1H).

Приклад 3

Синтез 2-бром-4-нітроімідазолу

До суспензії 638мг тетра-n-бутиламонійборогідриду в 1мл 1,4-діоксану додають по краплинах розчин 89,5мг 2,5-дібром-4-нітроімідазолу в 1мл 1,4-діоксану при кімнатній температурі, нагрівають суміш зі зворотним холодильником 23 години, нейтралізують надлишок реагентів концентрованою соляною кислотою, далі додають воду та етилацетат. Органічну фазу промивають водним розчином, насиченим хлоридом натрію, сушать над безводним сульфатом натрію та очищують тонкошаровою хроматографією (про-

явник етилацетат), одержуючи 44,9г (вихід 71%) білого порошку 2-бром-4-нітроімідазолу.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (ч. на млн.): 8,42 (s, 1H), 14,10 (bs, 1H).

Приклад 4

Одержання (S)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу

До розчину 0,5г (R)-2-метилгліциділ-4-нітробензолсульфонату (білизна 96,5%) у 2,5мл N,N-діметилформаміду додають 0,324г 2-хлор-4-нітро-1H-імідазолу та 0,330г карбонату калію при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують 4 години при 50°C. охолоджують до кімнатної температури та виливають у воду, щоб припинити реакцію. Суміш екстрагують етилацетатом, екстракт промивають водою та водним розчином, насиченим хлоридом натрію, потім сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під пониженим тиском, одержуючи жовтий твердий продукт.

Одержаний жовтий твердий продукт очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 7:3), одержуючи 0,341г (вихід 85,6%) жовтавих кристалів (S)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу.

Точка топлення 65,5-67°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,38 (3H, s), 2,62 (1H, d, J=3,6Гц), 2,79 (1H, d, J=3,6Гц), 4,05 (1H, d, J=11,0Гц), 3,99 (1H, d, J=14,7Гц), 4,38 (1H, d, J=14,7Гц), 7,87 (1H, s).

Оптична чистота: 95,4% білизни.

Оптична чисто та визначається високоефективною рідинною хроматографією (HPLC) за наступних умов:

Колонка: CHIRALPAK AD (4,6мм×діаметр 250мм) фірми Дайсел кемікл індастріз

Рухомий шар: n-гексан:ізопропанол =850:150

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі визначення: 254нм.

Приклад 5

Одержання (S)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу

До розчину 0,5г (R)-2-метилгліциділ-3-нітробензолсульфонату (білизна 92,6%) у 2,5мл N,N-діметилформаміду додають 0,270г 2-хлор-4-нітро-1H-імідазолу та 0,330г карбонату калію при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують 3 години при 50°C охолоджують до кімнатної температури та виливають у воду, щоб припинити реакцію. Суміш екстрагують етилацетатом, екстракт промивають водою та водним розчином, насиченим хлоридом натрію, потім сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під пониженим тиском, одержуючи жовтий твердий продукт.

Одержаний жовтий твердий продукт очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 7:3), одержуючи 0,307г (вихід 77,0%) жовтавих кристалів (S)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу.

Точка топлення 65,5-67°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,39 (3H, s), 2,62 (1H, d, J=3,6Гц), 2,79 (1H, d, J=3,6Гц), 3,99 (1H, d, J=14,7Гц), 4,38 (1H, d, J=14,7Гц), 7,87 (1H, s).

Оптична чистота: 91,9% білизни.

Оптична чистота визначається високоефективною рідинною хроматографією (HPLC) за наступних умов:

Колонка: CHIRALPAK AD (4,6мм×діаметр 250мм) фірми Дайсел кемікл індастріз Лтд.

Рухомий шар: n-гексан:ізопропанол =850:150

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі визначення: 254нм.

Приклад 6

Одержання (R)-2-бром-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу

Суспензію 100мл 2-бром-4-нітроімідазолу, 142,4г 2-метил-2-оксіранілметил-(S)-4-нітробензолсульфонату, 93,6г карбонату калію та 15,8г фториду цезію у 420мл діметилформаміду перемішують 26 годин при 35-40°C. Реакційну суміш виливають у 1,2л води та двічі екстрагують 1л етилацетату. Етилацетатні фази зливають разом, двічі промивають 1,2л води, далі промивають 800мл водного розчину, насиченого хлоридом натрію, потім сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують під пониженим тиском та концентрують фільтрат під пониженим тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 1:1), одержуючи 110,9г (вихід 81%) жовтого порошку (R)-2-бром-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу.

Точка топлення 93,0-94,0°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,38 (3H, s), 2,61 (1H, d, J=4,0Гц), 2,78 (1H, d, J=4,0Гц), 4,00 (1H, d, J=14,9Гц), 4,38 (1H, d, J=14,9Гц), 7,92 (1H, s).

Оптична чистота: 96,6% білизни.

Оптична чистота визначається високоефективною рідинною хроматографією (HPLC) за наступних умов:

Колонка: CHIRALPAK AD (4,6мм×діаметр 250мм) фірми Дайсел кемікл індастріз

Рухомий шар: n-гексан:етанол =4:1

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі визначення: 254нм.

Приклад 7

Одержання (R)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу

До розчину 50,0г (S)-2-метилгліциділ-4-нітробензолсульфонату (білизна 97,8%) у 100мл N,N-діметилформаміду додають 26,99г 2-хлор-4-нітро-1H-імідазолу та 27,82г карбонату калію при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують 9 годин при 50°C, охолоджують до кімнатної температури, додають 150мл етилацетату, відфільтровують нерозчинні домішки й промивають водою та водним розчином, насиченим хлоридом натрію. Етилацетатну фазу сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під пониженим тиском, одержуючи 38,2г коричнюватого твердого продукту.

Одержаний коричнюватий твердий продукт розчиняють у 380мл толуолу, додають 7,6г силікагелю, перемішують при кімнатній температурі й відфільтровують силікагель. Цю обробку провадять двічі, після чого маточник концентрують, осад концентрують доданням діізопропілєтеру, одержуючи 25,54г (вихід 64,1%) жовтавих кристалів (R)-

2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу.

Точка топлення 65,5-67°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,39 (3H, s), 2,62 (1H, d, J=3,6Гц), 2,79 (1H, d, J=3,6Гц), 3,99 (1H, d, J=14,7Гц), 4,38 (1H, d, J=14,7Гц), 7,87 (1H, s).

Оптична чистота: 95,9% білизни.

Оптична чистота визначається високоефективною рідинною хроматографією (HPLC) за наступних умов:

Колонка: CHIRALPAK AD (4,6мм×діаметр 250мм) фірми Дайсел кемікл індастріз

Рухомий шар: n-гексан:ізопропанол =850:150

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі визначення: 254нм.

Посилальний приклад 6

Одержання (S)-1-(2-хлор-4-нітроімідазол-1-іл)-2-метил-3-[3-(4-трифторметоксіфеніл)піперазин-1-іл]пропан-2-олу

Суміш 2,50г (11,5 ммолів) (R)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу, одержаного за прикладом 7, та 3,11г (12,6 ммолів) 4-(4-трифторметоксіфеніл)піперазину у 25мл N,N-діметилформаміду перемішують 7 годин при 70°C. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають воду та двічі екстрагують етилацетатом. Органічні фази зливають разом, тричі промивають водою, сушать над безводним сульфатом магнію та фільтрують. Фільтрат концентрують під пониженням тиском і одержують 5,55г (вихід 100%) жовтавої олії (S)-1-(2-хлор-4-нітроімідазол-1-іл)-2-метил-3-[3-(4-трифторметоксіфеніл)піперазин-1-іл]пропан-2-олу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,18 (3H, s), 2,41 (1H, d, J=13,8Гц), 2,756 (1H, d, J=13,8Гц), 2,67-2,80 (2H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 4,03 (2H, s), 6,83-6,93 (2H, m), 7,07-7,17 (2H, m), 8,07 (1H, s).

Посилальний приклад 7

Одержання (S)-2-[4-(4-трифторметоксіфеніл)піперазин-1-ілметил]-2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2.1-b]оксазолу

На крижаній бані до розчину 5,85г (12,61 ммолів) (S)-1-(2-хлор-4-нітроімідазол-1-іл)-2-метил-3-[3-(4-трифторметоксіфеніл)піперазин-1-іл]пропан-2-олу, одержаного у посилальному прикладі 6, у 150мл ТГФ додають 0,76г (18,92 ммоль) гідриду натрію й нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником 6 годин. Реакційну суміш концентрують під пониженням тиском, охолоджують на крижаній бані, додають воду та етилацетат, осад відфільтровують, очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 1:1), перекисталізують з ізопропанолу й одержують 2,58г (вихід 48%) жовтого твердого (S)-2-[4-(4-трифторметоксіфеніл)піперазин-1-ілметил]-2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2.1-b]оксазолу.

Оптична чистота: 99,8% білизни.

[α]_D²⁶=8,80° (с: 1,000, CHCl₃)

Точка топлення 129-130°C.

Випробувальний приклад 1 (тест на антибіотичну дію з використанням методу розбавлення на агаровій пластині)

Мінімальну інгібувальну концентрацію (S)-2-[4-(4-трифторметоксіфеніл)піперазин-1-ілметил]-2-

мегал-6-щтро-2,3-дігідроімідазо[2.1-b]оксазолу, одержаною у посилальному прикладі 7, проти штаму *Mycobacterium tuberculosis* H37RV визначають з використанням культурного середовища 7H11 (фірми ББЛ ко.) Зазначений штам попередньо культивують у культурному середовищі 7H9 (фірми ББЛ ко., підраховують кількість живих бактерій штаму, застосовують культурне середовище, витримане у холодильнику при -80°C, і доводять кінцеву кількість живих бактерій до приблизно 10 КУО/мл. 5мкл приготованого таким чином культурного середовища інокують на культурному середовищі 7H11, та культивують 14 діб при 37°C. Зазначене культурне середовище використовують у тесті для визначення мінімальної інгібувальної концентрації.

Мінімальна інгібувальна концентрація випробуваної сполуки проти *Mycobacterium tuberculosis* H37RV становить 0,024мкг/мл.

Посилальний приклад 8

Одержання N-(діетоксіметил)імідазолу

Суміш 13,6г імідазолу, 133мл три етил ортоформіату та 1,00г моногідрату р-толуолсульфонової кислоти перемішують при нагріванні 2 години при 140°C. Реакційну суміш піддають дистиляції під пониженням тиском і одержують 22,8г (вихід 67,0%) безкольорової олії N-(діетоксіметил)імідазолу.

Точка кипіння 106-108°C (при 1 торр).

Посилальний приклад 9

Одержання 2-хлорімідазолу

50,0г N-(діетоксіметил)імідазолу розчиняють у 200мл тетрагідрофурану, додають по краплинах розчин 2,6М n-бутиллітію у 120мл n-гексану при температурі нижче -35°C, потім додають по краплинах розчин 73,9г гексахлоретану у 100мл тетрагідрофурану. Реакційній суміші дають вистояти при цій температурі 5 хвилин, потім підвищують температуру після додання 100мл 6N соляної кислоти при -20°C, доводять температуру до кімнатної й дають вистояти при цій температурі 5 хвилин. Водну фазу відокремлюють, а органічну азу екстрагують 1N соляною кислотою, екстракт з'єднують з попередньою водною фазою, промивають діетилетером, нейтралізують водним розчином 6N гідроксиду натрію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію й відокремлюють, розчинник видаляють дистиляцією та одержують сирий продукт. Його розтирають у порошок разом з метиленхлоридом і одержують 26,0г (вихід 85,0%) 2-хлорімідазолу у вигляді коричневатого твердого продукту.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ (ч. на млн.): 10,64 (1H, bs), 7,05 (1H, s).

Посилальний приклад 10

Одержання 2-хлор-4,5-діодімідазолу

5,13г 2-хлорімідазолу суспендують у 150мл води й додають водний розчин 17мл 6N гідроксиду натрію. Додають 25,9г йоду й перемішують при кімнатній температурі 3 години. Далі реакційну суміш обробляють водним розчином сульфату натрію, осад відфільтровують та сушать, одержуючи 16,4г (вихід 92,5%) жовтого твердого 2-хлор-4,5-діодімідазолу.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (ч. на млн.): 13,61 (1H, bs).

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆): δ (ч. на млн.): 133,07.

Посилальний приклад 11

Одержання 2-хлор-4-йодімідазолу

7,09г 2-хлор-4,5-дйодімідазолу та 20,2г сульфату натрію розчиняють у 50мл 30% етанолу та нагрівають розчин 5 годин зі зворотним холодильником. Реакційну суміш концентрують, додають воду й відфільтровують осад, який розтирають у порошок з розбавленою соляною кислотою, одержуючи 885мг (вихід 19,5%) коричневатого твердого 2-хлор-4-йодімідазолу.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (ч. на млн.): 7,34 (1H, s).

Посилальний приклад 12

Одержання 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу

354мг 2-хлор-4-йодімідазолу суспендують у 5мл концентрованої (d 1,42) азотної кислоти на крижаній бані, додають 1мл концентрованої сірчаної кислоти та перемішують 15 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у крижану воду, доданням аміачної води коригують рН до 3, відфільтровують осад та сушать, одержуючи 222мг (вихід 81,2%) жовтого твердого 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу.

El (m/z) M⁺ 273.

Посилальний приклад 13

Одержання 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу

431мг 2-хлор-4-йодімідазолу суспендують у 2,5мл концентрованої (d 1,38) азотної кислоти на крижаній бані, додають 2,5мл концентрованої сірчаної кислоти та перемішують 6 годин при кімнатній температурі. Відфільтровують осад та сушать, одержуючи 348мг (вихід 67,0%) жовтого твердого 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу.

Посилальний приклад 14

Одержання 2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу

Суспензію 5,0г 2-меркаптоімідазолу та 8,7г 4-хлорнітробензолу, 8,3г карбонату калію у 100мл ацетонітрилу перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником 1 добу. Реакційну суміш виливають у крижану воду. Осад відфільтровують, промивають водою та діетиленом, сушать і одержують 9,5г (вихід 86%) жовтого порошку 2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (ч. на млн.): 7,22 (2H, d, J=9,0Гц), 7,34 (2H, br.s), 8,14 (2H, d, J=9,0Гц), 13,06 (1H, br.s).

Посилальний приклад 15

Одержання 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)імідазолу

Суспензію 1,0г 2-меркаптоімідазолу та 2,1г 2,3-діхлорнітробензолу, 1,7г карбонату калію у 20мл ацетонітрилу перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником 6,5 годин. Реакційну суміш виливають у крижану воду. Осад відфільтровують, промивають n-гексаном, сушать і одержують 2,4г (вихід 94%) жовтого порошку 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (ч. на млн.): 6,75-7,33 (1H, m), 7,64 (1H, t, J=8,0Гц), 7,87 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 12,55 (1H, br.s).

Посилальний приклад 16

Одержання

1-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

До суспензії 1,0г 2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу та 2,1г тетра-n-бутиламонійнітрату у 15мл хлороформу додають по краплинах розчин 1,3мл безводної трифтороцтової кислоти у 5мл хлороформу при -10°C й перемішують реакційну суміш при цій температурі 25 хвилин. До реакційної суміші додають крижану воду, трохи перемішують, додають діхлорметан, відокремлюють діхлорметанову фазу, промивають її водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим водним розчином хлориду натрію, далі сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 4:1), одержуючи 1,0г (вихід 84%) жовтого порошку 1-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 6,91 (1H, d, J=2,0Гц), 7,82 (1H, d, J=2,0Гц), 7,84 (2H, d, J=8,8Гц), 8,30 (2H, d, J=8,8Гц).

Посилальний приклад 17

Одержання

1-нітро-2-(2-

нітрофенілтіо)імідазолу.

До суспензії 500мг 2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу та 1,0г тетра-n-бутиламонійнітрату у 10мл хлороформу додають 0,64мл безводну трифтороцтову кислоту при -20°C й перемішують реакційну суміш при -10°C 30 хвилин. До реакційної суміші додають крижану воду, трохи перемішують, додають етилацетат, відокремлюють органічну фазу, промивають її водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим водним розчином хлориду натрію, далі сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 13:7), одержуючи 510мг (вихід 87%) жовтого порошку 1-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 6,98 (1H, d, J=2,0Гц), 7,49-7,69 (3H, m), 7,85 (1H, d, J=2,0Гц), 8,11-8,19 (1H, m).

Посилальний приклад 18

Одержання

2-(2-хлор-6-

нітрофенілтіо)імідазолу.

До суспензії 500мг 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)імідазолу та 893мг тетра-n-бутиламонійнітрату у 10мл хлороформу додають 0,55мл безводної трифтороцтової кислоти при -20°C й перемішують реакційну суміш при -10°C 3 години. До реакційної суміші додають крижану воду, трохи перемішують, додають етилацетат, відокремлюють органічну фазу, промивають її водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим водним розчином хлориду натрію, далі сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 13:7), одержуючи 506мг (вихід 85%) жовтого порошку 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 6,85 (1H, d, J=2,0Гц), 7,60 (1H, t, J=8,0Гц), 7,74 (1H, d, J=2,0Гц), 7,80 (1H, dd, J=1,3, 8,0Гц), 7,81 (1H, dd, J=1,3, 8,0Гц).

Посилальний приклад 19

Одержання (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-2-(4-нітрофеніліо)імідазолу

До розчину 500мг 2-(4-нітрофеніліо)імідазолу у 5мл N,N-діметилформаміду додають 90мг гідриду натрію при 0°C, потім перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційну суміш знову охолоджують до 0°C, додають 618мг 2-метил-2-оксіранилметил(S)-4-нітробензолсульфонату й перемішують при кімнатній температурі 3,5 години. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан:етилацетат 17:3), одержуючи жовту олію 604мг (вихід 91%) (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-2-(4-нітрофеніліо)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,21 (3H, s), 2,52 (1H, d, J=4,3Гц), 2,63 (1H, d, J=4,3Гц), 3,98 (1H, d, J=14,8Гц), 4,39 (1H, d, J=14,8Гц), 7,21 (2H, d, J=9,0Гц), 7,32 (1H, d, J=1,3Гц), 7,34 (1H, J=1,3Гц), 8,10 (2H, d, J=9,0Гц).

Посилальний приклад 20

Одержання 1-(2-ціаноетил)-2-(4-нітрофеніліо)імідазолу

До суспензії 500мг 2-(4-нітрофеніліо)імідазолу у 10мл акрилонітрилу додають 0,04мл 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецену-7, реакційну суміш перемішують 1 годину при нагріванні зі зворотним холодильником. Одержаний після концентрування залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан), одержуючи 454мг (вихід 74%) безкольорових гранул 1-(2-ціаноетил)-2-(4-нітрофеніліо)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 2,72 (2H, t, J=6,8Гц), 4,32 (2H, t, J=6,8Гц), 7,20 (2H, d, J=9,0Гц), 7,34 (1H, J=1,3Гц), 8,13 (2H, d, J=9,0Гц).

Посилальний приклад 21

Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-нітрофеніліо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

Розчин 100мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітрофеніліо)імідазолу та 103мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенілпіперазин-1-карбоксилату у 0,5мл N,N-діметилформаміду перемішують 1 добу при 60°C. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, органічну фазу відокремлюють. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан:метанол 50:1-30:1), одержуючи 173мг (вихід 90%) жовтавого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-нітрофеніліо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ (ч. на млн.): 1,01 (3H, s), 2,25-2,64 (6H, m), 3,15-3,50 (4H, m), 4,12 (1H, d,

J=14,0Гц), 4,71 (2H, d, J=5,3Гц), 5,00 (1H, s), 6,55 (1H, td, J=5,3, 16,0Гц), 6,74 (1H, d, J=16,0Гц), 7,49 (2H, d, J=9,0Гц), 7,69 (4H, s), 8,18 (2H, d, J=9,0Гц), 8,55 (1H, s).

Посилальний приклад 22

Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-нітрофеніліо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

Розчин 50мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітрофеніліо)імідазолу та 51мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенілпіперазин-1-карбоксилату у 0,25мл N,N-діметилформаміду перемішують 1 добу при 60°C. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, органічну фазу відокремлюють. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент діхлорметан:метанол 30:1), одержуючи 86мг (вихід 87%) жовтого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-нітрофеніліо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,08 (3H, s), 2,29 (1H, d, J=14,0Гц), 2,40-2,71 (5H, m, включаючи 2,44, d, J=14,0Гц), 3,20 (1H, br.s), 3,50 (4H, br.s), 4,09 (2H, s), 4,77 (2H, d, J=6,0Гц), 6,39 (1H, td, J=6,0, 16,0Гц), 6,65 (1H, d, J=16,0Гц), 6,96 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 7,39 (1H, dt, J=1,0, 8,0Гц), 7,58 (2H, d, J=8,0Гц), 8,27 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 8,30 (1H, s).

Посилальний приклад 23

Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[(2-хлор-6-нітрофеніліо)-4-нітроімідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

Розчин 55мг (R)-2-(2-хлор-6-нітрофеніліо)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітроімідазолу та 51мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенілпіперазин-1-карбоксилату у 0,25мл N,N-діметилформаміду перемішують 1 добу при 60°C. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, органічну фазу відокремлюють. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент діхлорметан:метанол 30:1), одержуючи 91мг (вихід 87%) жовтого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[(2-хлор-6-нітрофеніліо)-4-нітроімідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,20 (3H, s), 2,42 (1H, d, J=14,0Гц), 2,48-2,77 (5H, m, включаючи 2,52, d, J=14,0Гц), 3,10 (1H, br.s), 3,55 (4H, br.s), 4,13 (1H, d, J=14,5Гц), 4,24 (1H, d, J=14,5Гц), 4,78 (2H, d, J=6,0Гц), 6,40 (1H, td, J=6,0, 16,0Гц), 6,66 (1H, d, J=16,0Гц), 7,46 (1H, t, J=8,0Гц), 7,49 (2H, d, J=8,0Гц), 7,58 (2H, d, J=8,0Гц), 7,67 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 7,80 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 7,97 (1H, s).

Посилальний приклад 24

Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-

нітробензолсульфоніл)імідазол-1-іл]-2-гідрокси-2-метилпропил}піперазин-1-карбоксилату

Розчин 36мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу та 34мг

3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенилпіперазин-1-карбоксилату у 0,18мл N,N-діметилформаміду перемішують 1 добу при 60°C. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, органічну фазу відокремлюють. Етилацетатну фазу промивають водою і а насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент діхлорметан:метанол 30:1), одержуючи 45мг (вихід 67%) жовтавого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазол-1-іл]-2-гідрокси-2-метилпропил}піперазин-1-карбоксилату

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,21 (3H, s), 2,44 (1H, d, J=14,0Гц), 2,52-2,81 (5H, m, включаючи 2,62, d, J=14,0Гц), 3,40 (1H, br.s), 3,56 (4H, br.s), 4,54 (2H, s), 4,79 (2H, d, J=6,0Гц), 6,40 (1H, td, J=6,0, 16,0Гц), 6,66 (1H, d, J=16,0Гц), 8,13 (1H, s), 8,29 (2H, d, J=9,0Гц), 8,46 (2H, d, J=9,0Гц).

У зазначеній реакції одержують також наступний за циклом продукт - 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилат (7мг, вихід 14%).

Посилальний приклад 25

Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату

До розчину 100мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідрокси-2-метилпропил}піперазин-1-карбоксилату у 1мл N,N-діметилформаміду додають 100мг трет-бутоксиду натрію при 0°C й перемішують при цій температурі 20 хвилин. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, органічну фазу відокремлюють. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують базовою хроматографією із силікагелем (елюент діхлоретан:етилацетат 9:1) та колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан:етилацетат: метанол 20:20: 1), одержуючи 40мг (вихід 54%) жовтого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 26

Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату

До розчину 89мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідрокси-2-метилпропил}піперазин-1-карбоксилату у 0,9мл

N,N-діметилформаміду додають 16мг трет-бутоксиду натрію при 0°C й перемішують при цій температурі 30 хвилин. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, органічну фазу відокремлюють. Етилацетатну фазу промивають 5% водним розчином карбонату калію, водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент діхлорметан:етилацетат:метанол 15:15:1), одержуючи 38мг (вихід 59%) жовтавого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 27

Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату

До розчину 89мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-{3-[2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідрокси-2-метилпропил}піперазин-1-карбоксилату у 0,9мл N,N-діметилформаміду додають 16мг трет-бутоксиду натрію при 0°C й перемішують при цій температурі 30 хвилин. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, органічну фазу відокремлюють. Етилацетатну фазу промивають 5% водним розчином карбонату калію, водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент діхлорметан:етилацетат:метанол 15:15:1), одержуючи 32мг (вихід 51%) жовтавого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 28

Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату

До розчину 45мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазол-1-іл]-2-гідрокси-2-метилпропил}піперазин-1-карбоксилату

у 0,5мл N,N-діметилформаміду додають 8мг трет-бутоксиду натрію при 0°C й перемішують при цій температурі 30 хвилин. До реакційної суміші додають воду та етилацетат, органічну фазу відокремлюють. Етилацетатну фазу промивають 5% водним розчином карбонату калію, водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент діхлорметан:етилацетат:метанол 15:15:1), одержуючи 13мг (вихід 39%) жовтавого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 29

Одержання (R)-2-метил-6-нітро-2-[4-(4-(4-трифторметоксифеноксі)піперидин-1-іл)феноксиметил]-2,3-дігідроксидіазо[2,1-b]оксазолу 693мг 4-[4-(4-трифторметоксифеноксі)піперидин-1-іл]фенолу розчиняють у 3мл N,N-діметилформаміду, додають на крижаній бані 86мг гідриду натрію, реакційну суміш перемішують 20 хвилин при 70-75°C. Реакційну суміш охолоджують на крижаній бані, додають розчин 720мл (R)-2-бром-4-нітро-1-(2-метил-2-оксіранілметил)імідазолу, одержаного за прикладом 6, у 3мл N,N-діметилформаміду та перемішують 20 хвилин при 70-75°C. Реакційну суміш повертають до кімнатної температури, додають 25мл крижаної води та тричі екстрагують 50мл діхлорметану. Органічні фази зливають разом, тричі промивають водою та сушать над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації під пониженим тиском фільтрат концентрують і залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан:етилацетат 3:1). Перекристалізацією з етилацетату/діізопропілєтеру одержують 343мг (вихід 33%) жовтавого порошку (R)-2-метил-6-нітро-2-[4-(4-трифторметоксифеноксі)піперидин-1-іл]феноксиметил]-2,3-дігідроксидіазо[2,1-b]оксазолу.

Посилальний приклад 30

1) Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-[3-(2-бром-4-нітро-імідазол-1-іл)-2-гідроксі-2-метилпропіл]піперазин-1-карбоксилату

Суміш 2,04г (R)-2-бром-4-нітро-1-(2-метил-2-оксіранілметил)імідазолу, одержаного за прикладом 6, 2,69г 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенілпіперазин-1-карбоксилату та 10мл N,N-діметилформаміду перемішують 20 годин при 50°C. Реакційну суміш повертають до кімнатної температури, додають 45мл води та двічі екстрагують 15мл етилацетату. Органічні фази зливають разом, тричі промивають однією та сушать над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації під пониженим тиском фільтрат концентрують і залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 1:2) і одержують 3,77г (вихід 84%) 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-[3-(2-бром-4-нітро-імідазол-1-іл)-2-гідроксі-2-метилпропіл]піперазин-1-карбоксилату.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,16 (3H, s), 2,36 (1H, d, J=14,0Гц), 2,43-2,76 (5H, m), 3,21 (1H, s), 3,41-3,57 (4H, m), 4,01 (2H, s), 4,78 (2H, dd, J=1,0, 6,1Гц), 6,29-6,43 (1H, m), 6,66 (1H, d, J=16,0Гц), 7,48 (2H, d, J=8,3Гц), 8,10 (1H, s).

2) Одержання 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-(2-метил-6-2,3-дігідроксидіазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату

3,5г 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-[3-(2-бром-4-нітро-імідазол-1-іл)-2-гідроксі-2-метилпропіл]піперазин-1-карбоксилату розчиняють у 10,5мл N,N-діметилформаміду на крижаній бані додають 316мг гідриду натрію й перемішують реакційну суміш при цій температурі 1,5 години. До реакційної суміші додають 3,5мл етилацетату та 24,5мл води й перемішують 30 хвилин. Кристали відфільтровують, промивають водою та очищують

колонковою хроматографією із силікагелем (елюент етилацетат). Перекристалізацією з 2-пропанолу/води одержують 2,07г (вихід 69%) жовтого порошку 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-(2-метил-6-2,3-дігідроксидіазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 31

Одержання (R)-(-)-1-(трет-бутилметилсиланилокси)-3-хлорпропан-2-олу

До розчину 7г (R)-(-)-3-хлор-1,2-пропандіолу у 40мл N,N-діметилформаміду додають на крижаній бані при перемішуванні 10,6г трет-бутилметилхлорсилану та 5,2г імідазолу і перемішують усю ніч при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають 120мл крижаної води, тричі екстрагують 50мл етилацетату, екстракти зливають разом та промивають насиченим водним розчином хлориду натрію та сушать над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації під пониженим тиском фільтрат концентрують, одержуючи 13,24г (вихід 92,4%) безбарвного рідкого (R)-(-)-1-(трет-бутилметилсиланилокси)-3-хлорпропан-2-олу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 3,75-3,62 (2H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 3,81-3,89 (1H, m).

Посилальний приклад 32

Одержання 1-(трет-бутилметилсиланилокси)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропану

11,19г (R)-(-)-1-(трет-бутилметилсиланилокси)-3-хлорпропан-2-олу, одержаного у посилальному прикладі 31, розчиняють у 20мл діхлорметану, додають 5,87мл 3,4-дігідроксидіазо-2Н-пірану та каталітичну кількість піридиний-р-толуолсульфонату; реакційну суміш перемішують усю ніч при кімнатній температурі. Її концентрують під пониженим тиском, залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 10:1) і одержують 14,14г (вихід 92,0%) безбарвного рідкого 1-(трет-бутилметилсиланилокси)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропану.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 0,07 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,45-1,89 (6H, m), 3,43-4,03 (7H, m), 4,76-4,80 (1H, m).

Посилальний приклад 33

Одержання (3R)-тетрагідропіранилокси-6-нітро-2Н-3,4-дігідроксидіазо[2,1-b]імідазопірану

До розчину 8,51г 2-бром-1-[3-гідроксі-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропіл]-4-нітро-1Н-імідазолу, одержаного за прикладом 29, у 60мл N,N-діметилформаміду додають на крижаній бані при перемішуванні 1,07г гідриду натрію, реакційну суміш перемішують 3 години при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають крижану воду, двічі екстрагують 200мл етилацетату. Екстракт промивають насиченим водним розчином хлориду натрію та сушать над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації під пониженим тиском фільтрат концентрують під пониженим тиском. Одержаний залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан:етилацетат 10:1), кристалізують і діхлорметану та діізопропілєтеру й одержують 5,3г (вихід 50%) білого порошку (3R)-тетрагідропіранилокси-6-нітро-2Н-3,4-дігідроксидіазо[2,1-b]імідазопірану.

Приклад 8

Одержання 2-хлор-4-нітроімідазолу
398мг нітронітетрафторборату розчиняють у 5мл нітромагану, додають 205мг 2-хлор-імідазолу, реакційну суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Суміш нейтралізують водним розчином бікарбонату натрію, знову роблять кислою доданням соляної кислоти, відфільтровують 137мг 2-хлор-4-нітроімідазолу. Фільтрат екстрагують етилацетатом з метанолом, твердий осад, одержаний з органічної фази, розтирають у порошок з діетилетером і одержують 103мг 2-хлор-4-нітроімідазолу. Разом виходить 240мг (81,3%) безбарвного твердого 2-хлор-4-нітроімідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ч. на млн.): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, bs).

Приклад 9

Одержання 2-хлор-4-нітроімідазолу
273мг 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу розчиняють у 5мл етанолу, додають 420мкл триетиламіну та 27мг паладованого вуглецю, реакційну суміш піддають гідрогенуванню при кімнатній температурі під атмосферним тиском протягом 3 годин, одержуючи 124мг (вихід 84,1%) безбарвного твердого 2-хлор-4-нітроімідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, bs).

Приклад 10

Одержання 2-хлор-4-нітроімідазолу
273мг 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу розчиняють у 5мл етанолу, додають 420мкл триетиламіну та 27мг паладованого вуглецю, реакційну суміш піддають гідрогенуванню при кімнатній температурі під атмосферним тиском протягом 5 годин, одержуючи 123мг (вихід 83,4%) безбарвного твердого 2-хлор-4-нітроімідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ч. на млн.): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, bs).

Приклад 11

Одержання 2-хлор-4-нітроімідазолу
545мг 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу розчиняють у 10мл етанолу, додають 840мкл триетиламіну та 54мг 10% паладованого вуглецю, реакційну суміш піддають гідрогенуванню при кімнатній температурі під тиском водню 4кг/см² в апараті відновлення Перла, одержуючи 246мг (вихід 83,4%) безбарвного твердого 2-хлор-4-нітроімідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, bs).

Приклад 12

Одержання 2-хлор-4-нітроімідазолу
273мг 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу розчиняють у 5мл 1,4-діоксану, додають 515мг тетра-п-бутиламонійборогідриду, реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником 10 годин. Потім до неї додають розбавлену соляну кислоту та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу обробляють концентрованою соляною кислотою, осад відфільтровують, фільтрат екстрагують етилацетатом, осад з органічної фази об'єднують з раніше одержаним твердим осадом та очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент п-гексан:етилацетат 3:1), одержуючи 107мг (вихід 72,5%) 2-хлор-4-нітроімідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ч. на млн.): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, bs).

Приклад 13

Одержання 4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу
Розчин 250мг 1-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу у 5мл хлорбензолу перемішують 20 хвилин при 85-95°C. Осад, одержаний концентруванням реакційної суміші, очищують тонкошаровою хроматографією (елюент діхлорметан:метанол 10:1), одержуючи 108мг (вихід 44%) жовтого порошку 4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ч. на млн.): 7,44 (2H, d, J=9,0Гц), 9,18 (2H, d, J=9,0Гц), 8,63 (1H, s), 14,24 (1H, br.s).

Приклад 14

Одержання 4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу
Розчин 464мг 1-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу у 10мл хлорбензолу перемішують 30 хвилин при 70-80°C. Осад, одержаний концентруванням реакційної суміші, очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан:етилацетат 19:1), одержуючи 223мг (вихід 49%) жовтого порошку 4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ч. на млн.): 6,94 (1H, dd, J=1,3, 8,0Гц), 7,51 (1H, dt, J=1,3, 8,0Гц), 7,67 (1H, dt, J=1,3, 8,0Гц), 8,31 (1H, dd, J=1,3, 8,0Гц), 8,66 (1H, s), 14,24 (1H, br.s).

Приклад 15

Одержання 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-4-нітроімідазолу
Розчин 300мг 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-1-нітроімідазолу у 6мл хлорбензолу перемішують 30 хвилин при 70-80°C. Осад, одержаний концентруванням реакційної суміші, очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан:етилацетат 19:1), одержуючи 138мг (вихід 46%) жовтого порошку 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-4-нітроімідазолу.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ч. на млн.): 7,75 (1H, t, J=8,0Гц), 7,97 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 8,07 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 8,44 (1H, s), 13,82 (1H, br.s).

Приклад 16

Одержання (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу
500мг 4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу та суспензію 513мг 2-метил-2-оксіранілметил-(S)-4-нітробензолсульфонату. 337мг карбонату калію та 57мг фториду цезію у 1,6мл N,N-діметилформаміду перемішують при кімнатній температурі 1,5 доби. До реакційної суміші додають воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують базовою колонковою хроматографією із силікагелем (елюент п-гексан:етилацетат 13:7-11:9), одержуючи 456мг (вихід 74%) жовтого порошку (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.): 1,28 (3H, s), 2,54 (1H, d, J=3,5Гц), 2,72 (1H, d, J=3,5Гц), 4,04 (1H, d,

J=14,5Гц), 4,51 (1H, d, J=14,5Гц), 7,42 (2H, d, J=9,0Гц), 8,07 (1H, s), 8,17 (2H, d, J=9,0Гц).

Приклад 17

Одержання (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу

100мг 4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу та суспензію 119мг 2-метил-2-оксіранилметил-(S)-4-нітробензолсульфонату, 71мг карбонату калію та 11мг фториду цезію у 0,5мл N,N-діметилформаміду перемішують при кімнатній температурі 3,5 доби. До реакційної суміші додають воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують базовою колонковою хроматографією із силікагелем (елюент: п-гексан:етилацетат 11:9-1:1), одержуючи 102мг (вихід 79%) жовтого порошку (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,26 (3H, s), 2,54 (1H, d, J=4,0Гц), 2,72 (1H, d, J=4,0Гц), 3,98 (1H, d, J=14,5Гц), 4,51 (1H, d, J=14,5Гц), 6,95 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 7,40 (1H, dt, J=1,0, 8,0Гц), 8,14 (1H, s), 8,29 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц).

Приклад 18

Одержання (R)-2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітроімідазолу

113мг 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-4-нітроімідазолу та суспензію 119мг 2-метил-2-оксіранилметил-(S)-4-нітробензолсульфонату, 71мг карбонату калію та 11мг фториду цезію у 0,5мл N,N-діметилформаміду перемішують при кімнатній температурі 3,5 доби. До реакційної суміші додають воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують базовою колонковою хроматографією із силікагелем (елюент: п-гексан:етилацетат 11:9-1:1), одержуючи 85мг (вихід 61%) жовтого порошку (R)-2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітроімідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,43 (3H, s), 2,56 (1H, d, J=4,0Гц), 2,76 (1H, d, J=4,0Гц), 4,20 (1H, d, J=15,0Гц), 4,53 (1H, d, J=15,0Гц), 7,47 (1H, t, J=8,0Гц), 7,68 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 8,82 (1H, dd, J=1,0, 8,0Гц), 7,87 (1H, s).

Приклад 19

Одержання (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу

До розчину 100мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу у 4мл діхлорметану додають при 0°C 160мг m-хлорпербензойної кислоти й перемішують реакційну суміш при цій температурі 14 годин. Суміш обробляють базовою колонковою хроматографією (елюент: діхлорметан), одержуючи сирий продукт. До розчину цього сирого продукту у 4мл діхлорметану додають при 0°C 160мг m-хлорпербензойної кислоти й перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі 1 добу. Су-

міш обробляють базовою колонковою хроматографією (елюент: діхлорметан), а одержаний продукт очищують базовою колонковою хроматографією із силікагелем (елюент: п-гексан:етилацетат 1:1), одержуючи 85мг (вихід 77%) білого порошку (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,46 (3H, s), 2,56 (1H, d, J=3,9Гц), 2,80 (1H, d, J=3,9Гц), 4,43 (1H, d, J=14,7Гц), 5,03 (1H, d, J=14,7Гц), 7,94 (1H, s), 8,32 (2H, d, J=9,0Гц), 8,46 (2H, d, J=9,0Гц).

Приклад 20

Одержання 4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу

До суспензії 1,0г 4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу у 20мл діхлорметану та 20мл етанолу додають 2,0г m-хлорпербензойної кислоти при кімнатній температурі та перемішують реакційну суміш при цій температурі 8 годин. До реакційної суміші додають 5% водний розчин бісульфіту натрію й перемішують усю ніч. Після енергійного перемішування додають воду та відфільтровують осад. Його промивають водою та диспергують і промивають у метанолі зі зворотним холодильником. Осад відфільтровують, диспергують та промивають за аналогічних умов у діхлорметані з метанолом, потім сушать, одержуючи 919мг (вихід 82%) 4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (ч. на млн.): 8,25 (2H, d, J=9,0Гц), 8,48 (2H, d, J=9,0Гц), 8,58 (1H, s).

Приклад 21

Одержання (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу

200мг 4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу та суспензію 183мг 2-метил-2-оксіранилметил-(S)-4-нітробензолсульфонату, 120мг карбонату калію та 20мг фториду цезію у 0,57мл N,N-діметилформаміду перемішують при кімнатній температурі 1,5 доби.

До реакційної суміші додають воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент: п-гексан:етилацетат 11:9-1:1), одержуючи 76мг (вихід 31%) білого порошку (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,46 (3H, s), 2,56 (1H, d, J=3,9Гц), 2,80 (1H, d, J=3,9Гц), 4,43 (1H, d, J=14,7Гц), 5,03 (1H, d, J=14,7Гц), 7,94 (1H, s), 8,32 (2H, d, J=9,0Гц), 8,46 (2H, d, J=9,0Гц).

Приклад 22

Одержання (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу

До розчину 200мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу та 230мг тетра-н-бутиламонійнітрату у 5мл хлороформу додають 0,11мл безводної трифтороцтової кислоти при -20°C та перемішують реакційну суміш

7,5 годин при температурах від -20°C до 0°C. До реакційної суміші додають 2мл 1N гідроксиду натрію та перемішують 30 хвилин, додають воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають 5% водним розчином бісульфіту натрію, водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент діхлорметан:етилацетат 9:1), одержуючи 15мг (вихід 6,7%) жовтого аморфного (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,28 (3H, s), 2,54 (1H, d, J=3,5Гц), 2,72 (1H, d, J=3,5Гц), 4,04 (1H, d, J=14,5Гц), 4,51 (1H, d, J=14,5Гц), 7,42 (2H, d, J=9,0Гц), 8,17 (2H, d, J=9,0Гц), 8,07 (1H, s).

Приклад 23

Одержання (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-2-метилтіо-4-нітроімідазолу

До розчину 128мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-2-метилтіоімідазолу та 230мг тетра-п-бутиламонійнітрату у 5мл хлороформу додають 0,11мл безводної трифтороцтової кислоти при -20°C та перемішують реакційну суміш 5 годин при температурах від -20°C до 0°C. До реакційної суміші додають 2мл 1N водного розчину гідроксиду натрію та перемішують 30 хвилин, додають воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають 5% водним розчином бісульфіту натрію, водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент п-гексан:етилацетат 1:1), одержуючи 13мг (вихід 8,3%) жовтавої олії (R)-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-2-метилтіо-4-нітроімідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,36 (3H, s), 2,59 (1H, d, J=4,0Гц), 2,73 (3H, s), 2,74 (1H, d, J=4,0Гц), 3,92 (1H, d, J=15,0Гц), 4,23 (1H, d, J=15,0Гц), 7,85 (1H, s).

Приклад 24

Одержання 1-(2-ціанетил)-5-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу та 1-(2-ціанетил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу

До розчину 250мг 1-(ціаноетил)-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу та 333мг тетра-п-бутиламонійнітрату у хлороформі додають 0,16мл безводної трифтороцтової кислоти при -10°C та перемішують реакційну суміш 6,5 годин при 0°C. До реакційної суміші додають 2,4мл 1N водного розчину гідроксид(натрію) та перемішують 30 хвилин, додають воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент п-гексан:етилацетат від 3:2-11:9 до 2:3), одержуючи 36мг (вихід 12%) жовтої олії 1-(2-ціаноетил)-5-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу та 29мг (вихід 10%) фіал-

кової олії 1-(2-ціаноетил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

(1) 5-нітросполука: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 2,99 (1H, t, J=6,5Гц), 4,82 (2H, d, J=6,5Гц), 7,64 (2H, d, J=9,0Гц), 8,13 (1H, s), 8,24 (2H, d, J=9,0Гц).

(2) 4-нітросполука: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 2,84 (1H, t, J=6,5Гц), 4,43 (2H, t, J=6,5Гц), 7,43 (2H, d, J=9,0Гц), 8,09 (1H, s), 8,21 (2H, d, J=9,0Гц).

Приклад 25

Одержання 4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу

До розчину 36мг 1-(2-ціаноетил)-5-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу у 1мл тетрагідрофурану додають 0,02мл 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецену при кімнатній температурі та перемішують при цій температурі 5 годин. До реакційної суміші додають 0,2мл 1N соляної кислоти, воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент діхлорметан:етилацетат 4:1), одержуючи 27мг (вихід 91%) жовтавого порошку 4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (ч. на млн.): 7,44 (2H, d, J=9,0Гц), 8,18 (1H, d, J=9,0Гц), 8,63 (1H, s), 14,24 (1H, br.s).

Приклад 26

Одержання 4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу

До розчину 27мг 1-(2-ціаноетил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу у 1мл тетрагідрофурану додають 0,02мл 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецену при кімнатній температурі та перемішують при цій температурі 3 години. До реакційної суміші додають 0,7мл 1N соляної кислоти, воду та етилацетат і відокремлюють органічну фазу. Етилацетатну фазу промивають водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника дистиляцією залишок очищують тонкошаровою хроматографією (елюент: діхлорметан/етилацетат 9/1), одержуючи 13мг (вихід 58%) краснувато-коричневого порошку 4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (ч. на млн.): 7,44 (2H, d, J=9,0Гц), 8,18 (1H, d, J=9,0Гц), 8,63 (1H, s), 14,24 (1H, br.s). Приклад 27 Одержання (S)-2-бром-1-(2-метил-2-оксіранилметил)-4-нітроімідазолу

Суспензію 100г 2-бром-4-нітроімідазолу, 142,4г 2-метил-2-оксіранилметил-(R)-4-нітробензолсульфонату, 93,6г карбонату калію та 15,8г фториду цезію у 420мл N,N-діметилформаміду перемішують при 35-40°C 26 годин. Реакційну суміш виливають у 1,2л води та двічі екстрагують 1л етилацетату. Етилацетатні фази зливають разом після того, як двічі промивають 1,2л води, потім промивають 800мл насиченого водного розчину хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації під пониженим тиском фільтрат концен-

трукують під пониженням тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент *n*-гексан:етилацетат 1:1), одержуючи 112,3г (вихід 82%) жовтого порошку (S)-2-бром-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроїмідазолу.

Точка топлення 93,0-94,0°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,38 (3H, s), 2,61 (1H, d, J=4,0Гц), 2,78 (1H, d, J=4,0Гц), 4,00 (1H, d, J=14,9Гц), 4,38 (1H, d, J=14,9Гц), 7,92 (1H, s).

Оптична чистота: 96,4% білизни.

Оптична чистота визначається вискоефективною рідинною хроматографією (HPLC) за наступних умов:

Колонка: CHIRALPAK AD (4,6мм×діаметр 250мм) фірми Дайсел кемікл індастріз

Рухомий шар: *n*-гексан:етанол =4:1

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Довжина хвилі визначення: 254нм.

Приклад 28

Одержання 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу

7,63г 2-бром-4-нітроїмідазолу та 12г 1-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропану розчиняють у 80мл *N,N*-діметилформаміду, додають 6,6г карбонату калію та 6,3г йодиду нагрію й нагрівають реакційну суміш при 110°C з перемішуванням протягом 12 годин. Додають 240мл крижаної води, двічі екстрагують 130мл етилацетату. Етилацетатні фази зливають разом, промивають 100мл насиченого водного розчину хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації під пониженням тиском фільтрат концентрують під пониженням тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент *n*-гексан:етилацетат 100:1), одержуючи 12,69г (вихід 68,7%) 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,91 (4,5H, s), 0,93 (4,5H, s), 1,39-1,80 (6H, m), 3,35-4,45 (8,5H, m), 4,65-4,68 (0,5H, m), 7,90 (0,5H, s), 8,01 (0,5H, s).

EI (m/z) M⁺=464

Приклад 29

Одержання 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу

7,63г 2-бром-4-нітроїмідазолу та 12г 1-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропану розчиняють у 80мл *N,N*-діметилформаміду, додають 6,6г карбонату калію і а 6,3г йодиду нагрію й нагрівають реакційну суміш при 110°C з перемішуванням протягом 12 годин. Додають 240мл крижаної води, двічі екстрагують 150мл етилацетату. Етилацетатні фази зливають разом, промивають 100мл насиченого водного розчину хлориду натрію, потім сушать над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації під пониженням тиском фільтрат концентрують під пониженням тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією із

силікагелем (елюент *n*-гексан:етилацетат 100:1), одержуючи 12,69г (вихід 68,7%) 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-2-

(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,91 (4,5H, s), 0,93 (4,5H, s), 1,39-1,80 (6H, m), 3,35-4,45 (8,5H, m), 4,65-4,68 (0,5H, m), 7,90 (0,5H, s), 8,01 (0,5H, s).

EI (m/z) M⁺=464

Приклад 29

Одержання 2-бром-1-[3-гідроксі-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу

До розчину 12,7г 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу, одержаного за прикладом 28, у 120мл тетрагідрофурану додають розчин 1М тетра-*n*-бутиламонійфториду у 30мл тетрагідрофурану при перемішуванні на крижаній бані, реакційну суміш перемішують усю ніч при кімнатній температурі. Суміш концентрують під пониженням тиском, осад розбавляють етилацетатом та промивають водою й насиченим водним розчином хлориду натрію. Після сушіння над безводним сульфатом магнію залишок концентрують під пониженням тиском, одержаний осад очищують колонковою хроматографією із силікагелем (елюент *n*-гексан:етилацетат 10:1), одержуючи 8,51г (вихід 89%) безбарвного рідкого 2-бром-1-[3-гідроксі-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,50-1,94 (6H, m), 3,38-4,41 (8,5H, m), 4,67-4,71 (0,5H, m), 7,87 (0,5H, s), 8,01 (0,5H, s).

EI (m/z) M⁺=350

Приклад 30

Одержання 1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-2-хлор-4-нітроїмідазолу

Аналогічно прикладу 28 цільову сполуку синтезують з 2,15г 2-хлор-4-нітроїмідазолу та 12г 1-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропану, одержуючи 3,04г (вихід 74,3%) безбарвного рідкого 1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-2-хлор-4-нітроїмідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,91 (4,5H, s), 0,92 (4,5H, s), 1,46-1,80 (6H, m), 3,40-4,45 (8,5H, m), 4,65-4,68 (0,5H, m), 7,84 (0,5H, s), 7,96 (0,5H, s).

Приклад 31

Одержання 2-хлор-1-[3-гідроксі-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу

Аналогічно прикладу 29 цільову сполуку синтезують з 3,03г 1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілокси)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-2-хлор-4-нітроїмідазолу, одержуючи 1,96г (вихід 89%) безбарвного рідкого 2-хлор-1-[3-гідроксі-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)пропил]-4-нітроїмідазолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1,44-1,90 (6H, m), 3,37-4,25 (8,5H, m), 4,65-4,70 (0,5H, m), 7,84 (0,5H, s), 7,97 (0,5H, s).

