



УКРАЇНА

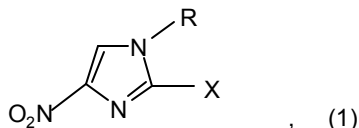
(19) UA (11) 80839 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 233/92 (2006.01)

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

## (54) СПОЛУКА 1-ЗАМІЩЕНОГО-4-НІТРОІМІДАЗОЛУ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

(21) а200503528  
(22) 14.10.2003  
(24) 12.11.2007  
(86) РСТ/JP2003/013134, 14.10.2003  
(31) 2002-299896  
(32) 15.10.2002  
(33) JP  
(31) 2003-37914  
(32) 17.02.2003  
(33) JP  
(72) ГОТО ФУМИТАКА, ТАКЕМУРА НОРИАКІ, ОТАНІ  
ТАДААКІ, ХАСЕГАВА ТАКЕСІ, JP/JP, ЦУБОУЧІ  
ХІДЕЦУГУ, JP/JP, УЦУМІ НАОТО, JP/JP, ФУДЗІТА  
СІГЕКАДЗУ, КУРОДА ХІДЕАКІ, СІЦУТА ТАКУЯ,  
САСАКІ ХІРОФУМІ, JP/JP  
(73) ОЦУКА ФАРМАС'ЮТИКЕЛ КО., ЛТД.  
(56) US 5380866; 10.01.95  
US 4925949; 15.05.90  
US 4021442; 03.05.77  
(57) 1. Сполука 1-заміщеного-4-нітроімідазолу  
загальної формули (1)



де R - атом водню, 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,  
або група формули  $-\text{CH}_2\text{R}^A$ ;  $\text{R}^A$  - група наступної  
формули

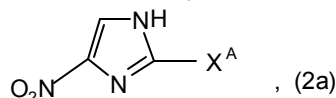


де  $\text{R}^B$  - атом водню або нижча алкільна група; X -  
атом галогену або група формули  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^1$ ; n - 0  
або ціле число 1 або 2;  $\text{R}^1$  - фенільна група, що  
може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що  
містить нітрогрупу, атом галогену та нижчу  
алкільну групу в фенільному кільці, за умови, що,

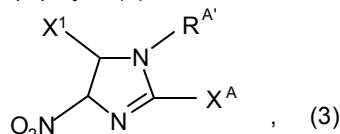
2

якщо X - атом галогену, то R не є атомом водню,  
або її сіль.

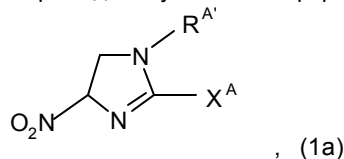
2. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу  
загальної формули (2a)



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

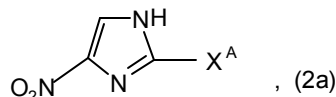


де  $\text{R}^A$  - нижча алкільна група, заміщена нижчою  
алкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена  
нижчою фенілалкоксигрупою, нижча алкільна  
група, заміщена ціаногрупою, або нижча  
фенілалкільна група, що може мати нижчу  
алкоксигрупу у ролі замісника у фенільному кільці;  
 $\text{X}^A$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



де  $\text{R}^A$  та  $\text{X}^A$  такі самі, як визначені вище.

3. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу  
загальної формули (2a)

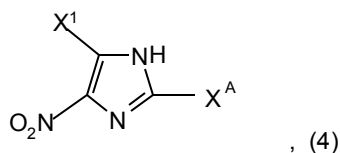


де  $\text{X}^A$  - атом галогену, який відрізняється тим, що  
відновлюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної  
формули (4)

(13) C2

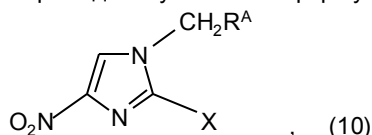
(11) 80839

(19) UA

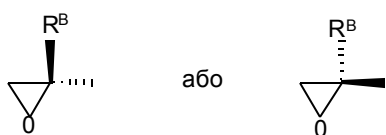


де  $X^A$  та  $X^1$  кожний - атоми галогену.

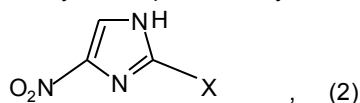
4. Спосіб одержання сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10)



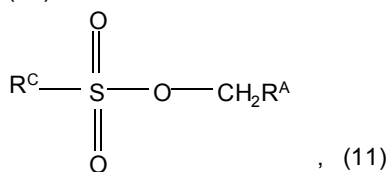
де  $R^A$  - група формули



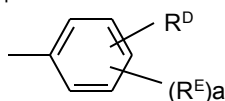
де  $R^B$  - атом водню або нижча алкільна група;  $X$  - атом галогену або група формули  $-S(O)_n-R^1$ ;  $n$  - 0 або ціле число 1 або 2;  $R^1$  - фенільна група, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу в фенільному кільці, який **відрізняється** тим, що здійснюють реакцію сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2)



де  $X$  визначено вище, з гліцидилбензолсульфонатом загальної формули (11)

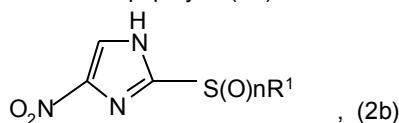


де  $R^A$  визначено вище; а  $R^C$  - група формули



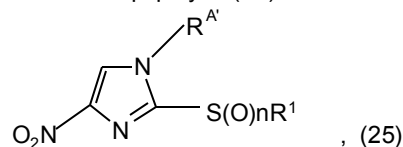
де  $R^D$  - нітрогрупа;  $R^E$  - атом галогену або нижча алкільна група;  $a$  - 0 або ціле число 1 або 2, за умови, що, якщо  $a$  дорівнює 2, то обидва  $R^E$  можуть бути однакові або різні.

5. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2b)



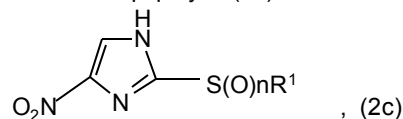
де  $R^1$  - фенільна група, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нітрогрупи, атома галогену та нижчої алкільної групи у фенільному кільці;  $n$  - 0 або ціле число 1 або 2, який **відрізняється** тим, що видаляють

групу  $R^{A'}$  із сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (25)

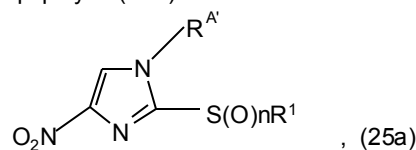


де  $n$  та  $R^1$  визначені вище; а  $R^{A'}$  - нижча алкільна група, заміщена нижчою алкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена нижчою фенілалкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена ціаногрупою, феніл-нижчоалкільна група, яка може мати нижчу алкоксигрупу у ролі замісника у фенільному кільці.

6. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2c)

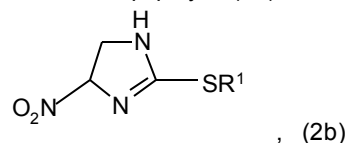


де  $R^1$  - фенільна група, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нітрогрупи, атома галогену та нижчої алкільної групи у фенільному кільці;  $n$  - ціле число 1 або 2, який **відрізняється** тим, що видаляють групу  $R^{A'}$  із сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (25a)

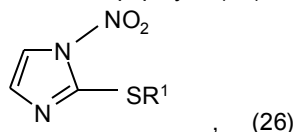


де  $n$  та  $R^1$  визначені вище; а  $R^{A'}$  - нижча алкільна група, заміщена нижчою алкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена нижчою фенілалкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена ціаногрупою, феніл-нижчоалкільна група, яка може мати нижчу алкоксигрупу у ролі замісника у фенільному кільці.

7. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2b)

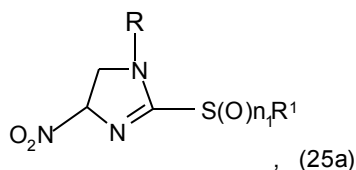


де  $R^1$  - фенільна група, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу в фенільному кільці, який **відрізняється** тим, що перегруповують сполуку 1-нітроімідазолу загальної формули (26)

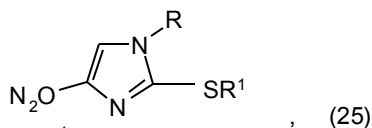


де  $R^1$  такий самий, як визначений вище.

8. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (25a)

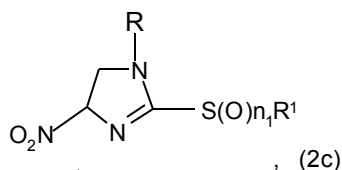


де  $R^1$  - фенільна група, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу в фенільному кільці; R - нижча алкільна група, заміщена нижчою алкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена нижчою фенілалкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена ціаногрупою, нижча фенілалкільна група, що може мати нижчі алкоксигрупи у ролі замісників у фенільному кільці,  $n_1$  - 1 або 2, який **відрізняється** тим, що окислюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (25)

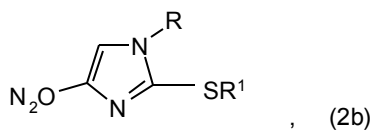


де  $R^1$  та R такі самі, як визначено вище.

9. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2c)

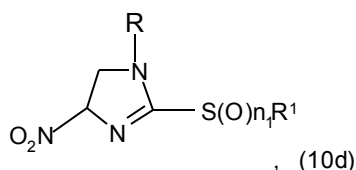


де  $R^1$  - фенільна група, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу в фенільному кільці; R - атом водню,  $n_1$  - 1 або 2, який **відрізняється** тим, що окислюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (2b)

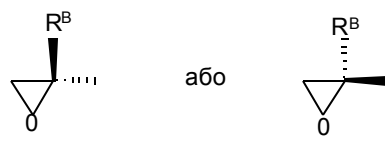


де  $R^1$  та R такі самі, як визначено вище.

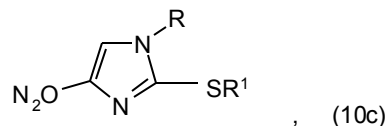
10. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (10d)



де  $R^1$  - фенільна група, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу в фенільному кільці; R - група формули  $-CH_2R^A$ ,  $R^A$  - група формули

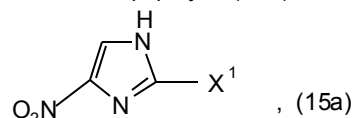


де  $R^B$  - атом водню або нижча алкільна група;  $n_1$  - 1 або 2, який **відрізняється** тим, що окислюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (10c)



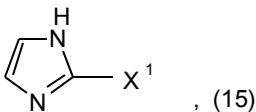
де  $R^1$  та R такі самі, як визначено вище.

11. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (15a)



де  $X^1$  - атом галогену, який **відрізняється** тим, що нітрують сполуку імідазолу загальної формули (15),

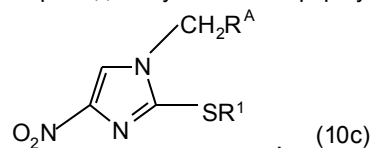
де  $X^1$  визначено вище, у присутності галогенованого нітронійборату.



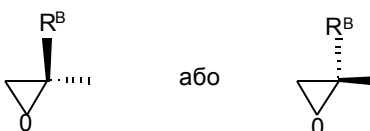
12. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу за п.11, у якому галогенованим нітронійборатом є нітронійтетрафторборат.

13. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу за п.12, у якому нітрування здійснюють нітрометаном.

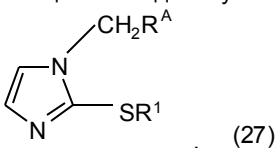
14. Спосіб одержання сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10c)



де  $R^1$  - фенільна група, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу в фенільному кільці; а  $R^A$  - група формули



де  $R^B$  - атом водню або нижча алкільна група, який **відрізняється** тим, що нітрують сполуку 1-заміщеного імідазолу загальної формули (27)



де  $R^1$  та  $R^A$  такі самі, як визначено вище.

15. (S)-2-бром-1-(2-метил-2-оксиранілметил)-4-нітроімідазол або його сіль.

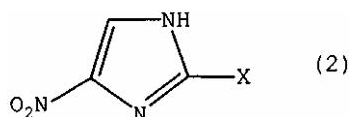
16. (R)-2-бром-1-(2-метил-2-оксиранілметил)-4-нітроімідазол або його сіль.

17. (S)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксиранілметил)-4-нітроімідазол або його сіль.

18. (R)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксиранілметил)-4-нітроімідазол або його сіль.

Цей винахід стосується сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу та способу її одержання.

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



де X - атом галогену або група формули  $-S(O)_n-R^1$ ; n - 0 або ціле число 1 або 2;  $R^1$  - фенільна 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 синтезі різноманітних фармацевтичних композицій та продуктів сільськогосподарської хімії, зокрема, як проміжна сполука при виготовленні протитуберкульозних 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)].

Схема реакції 1

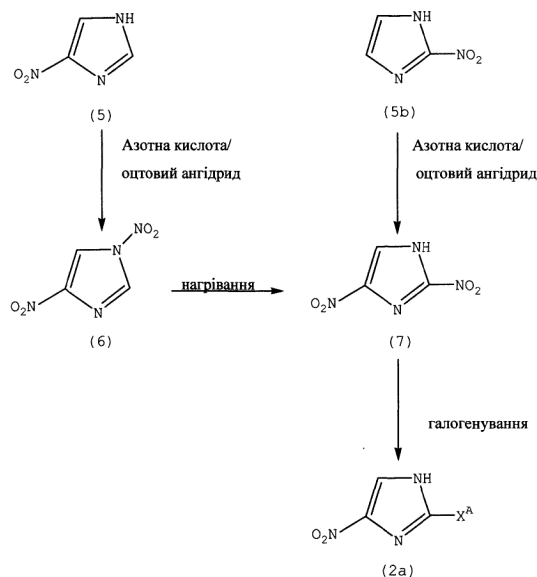
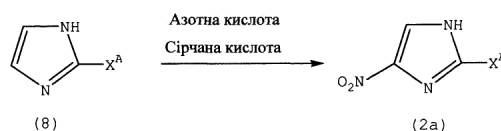


Схема реакції 2



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  $130^\circ\text{C}$ , що набагато перевищує TNR (незворотну температуру), тобто максимально припустиму температуру  $60-70^\circ\text{C}$ , при якій сполуку (6) можна безпечно обробляти у хімічному апараті; 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.

Цей винахід спрямований на створення сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу або її солі та способу її одержання.

Однією з задач цього винаходу 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 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 цього винаходу 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-

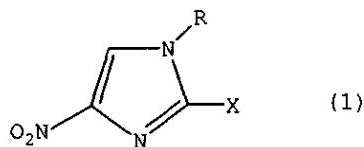
нітроімідазолу загальної формули (10) або сполук 4-нітроімідазолу загальної формули (2b) або (2c) у ролі проміжних речовин та нітрування сполуки імідазолу загальної формули (15) за новим способом.

Отже, автори цього винаходу 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 встановили, що сполука 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1), одержана таким способом, є новою і не була відома раніше з літератури.

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

1) Винахід стосується сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1),

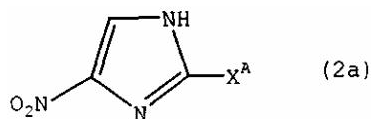


де R - атом водню, нижча алкільна група, заміщена нижчою алкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена нижчою фенілалкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена ціаногрупою, нижча фенілалкільна група, що може мати нижчу алкоксигрупу у ролі замісника у фенільному кільці, або група формули  $-\text{CH}_2\text{R}^A$ ;  $\text{R}^A$  - група наступної формули

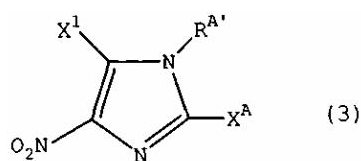


де  $\text{R}^B$  - атом водню або нижча алкільна група; X - атом галогену або група формули  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^1$ ; n - 0 або ціле число 1 або 2;  $\text{R}^1$  - фенільна група, що може мати 1-3 замісника, обраних із групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу в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

2) Винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a)

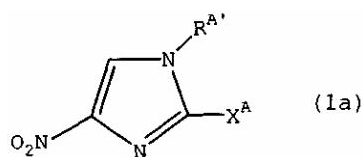


де  $\text{X}^A$  - атом галогену, який відрізняється тим, що відновлюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (3)



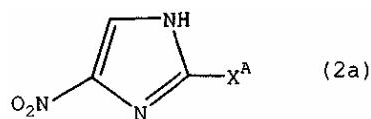
де  $\text{R}^A$  - нижча алкільна група, заміщена нижчою алкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена нижчою фенілалкоксигрупою, нижча алкільна група, заміщена ціаногрупою, нижча фенілалкільна група, що може мати нижчу алкоксигрупу у ролі замісника у фенільному кільці;  $\text{X}^A$  та  $\text{X}^1$  - атом галогену кожний,

та видаляють групу  $\text{R}^A$  з одержаної сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (1a),

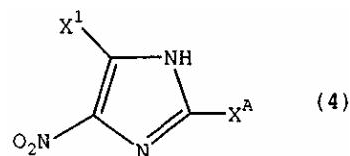


де  $\text{R}^A$  та  $\text{X}^A$  визначені вище.

3) Винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a)

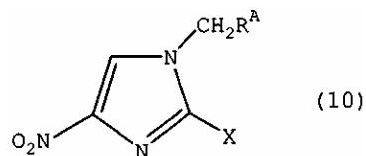


де  $\text{X}^A$  визначений вище, який відрізняється тим, що відновлюють сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (4)

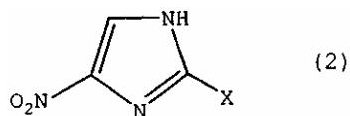


де  $\text{X}^A$  та  $\text{X}^1$  такі самі як визначені вище.

4) Винахід стосується способу одержання сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10)

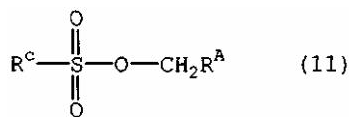


де  $\text{R}^A$  та X визначені вище, який відрізняється тим, що провадять реакцію сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2)

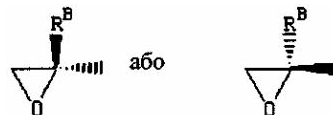


де X такий як визначено вище,

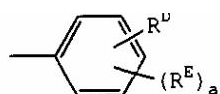
з гліцидїлбензолсульфонатом загальної формули (11)



де  $R^A$  - група наступної формули

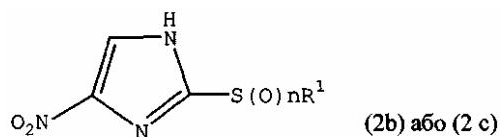


де  $R^B$  - атом водню або нижча алкільна група, а  $R^C$  - група формули

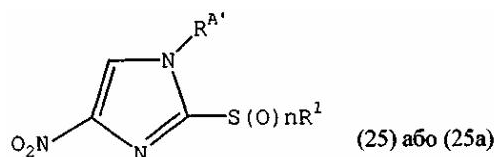


де  $R^D$  - нітрогрупа;  $R^E$  - атом галогену або нижча алкільна група; а - 0 або ціле число 1 або 2, за умови, що, якщо а дорівнює 2, двоє  $R^E$  можуть бути однакові або різні.

5) Винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроїмідазолу загальної формули (2b) або (2c)

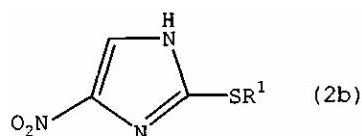


де  $R^1$  та n визначені вище, який відрізняється тим, що видаляють групу  $R^A$  з одержаної сполуки 1-заміщеного-4-нітроїмідазолу загальної формули (25) або (25a)

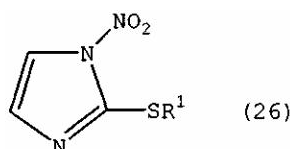


де  $R^A$ ,  $R^1$  та n такі, як визначено раніше.

6) Винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроїмідазолу загальної формули (2b)

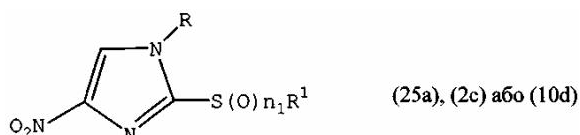


де  $R^1$  визначено вище, який відрізняється тим, що перегрупують сполуку 1-нітроїмідазолу загальної формули (26)



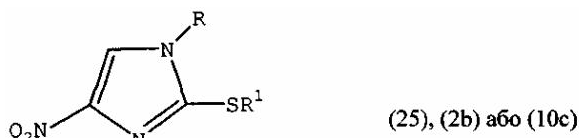
де  $R^1$  визначено вище.

7) Винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроїмідазолу загальної формули (25a), (2c) або (10d)



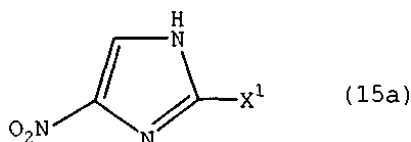
де  $R^1$  та R визначені вище; n - ціле число 1 або 2,

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

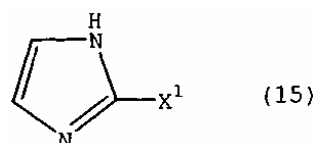


де  $R^1$  та R визначені вище.

8) Винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроїмідазолу загальної формули (15a)



де  $X^1$  визначено вище, який відрізняється тим, що нітрують сполуку імідазолу загальної формули (15),

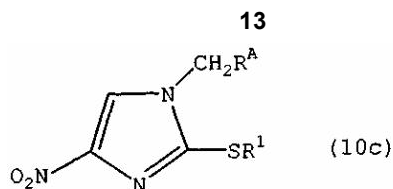


де  $X^1$  визначено вище, у присутності галогенованого нітронійборату.

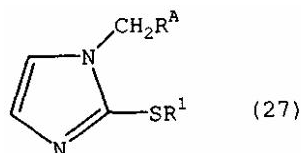
9) Винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроїмідазолу як зазначено в пункті 8), у якому нітронійгалогенованим боратом є нітронійтетрафторборат.

10) Винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроїмідазолу як зазначено в пункті 9), у якому нітрування здійснюють нітрометаном.

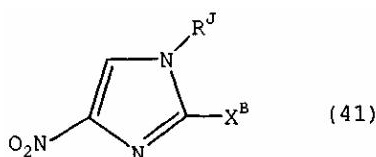
11) Винахід стосується способу одержання сполуки 1-заміщеного-4-нітроїмідазолу загальної формули (10c)



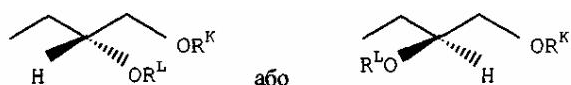
де  $R^1$  та  $R^A$  визначені вище,  
який відрізняється тим, що нітрують сполуку 1-  
заміщеного імідазолу загальної формули (27),



де  $R^1$  та  $R^A$  визначені вище,  
12) Винахід стосується способу одержання  
похідної сполуки 4-нітроімідазолу загальної  
формули (41)



де  $X^B$  - атом бром у групі  $-S(O)_nR^1$ , де  $R^1$   
та  $n$  визначені вище;  $R^J$  - група формули



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

13) Предметом винаходу є (S)-2-бром-1-(2-  
метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазол або його  
сіль.

14) Предметом винаходу є (R)-2-бром-1-(2-  
метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазол або його  
сіль.

15) Предметом винаходу є (S)-2-хлор-1-(2-  
метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазол або його  
сіль.

16) Предметом винаходу є (R)-2-хлор-1-(2-  
метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазол або його  
сіль.

У цьому винаході 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  
фармаційних композицій та продуктів  
сільськогосподарської хімії, зокрема, при синтезі  
сполук 4-нітроімідазолу загальної формули (2), які  
служать проміжними речовинами при

виготовленні протитуберкульозних ліків. Далі,  
сполуки 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної  
формули (10) служать проміжними речовинами  
при виготовленні протитуберкульозних ліків.

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

Атомами галогену можуть бути атоми фтору,  
хлору, бром 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, метоксіметил, 3-метоксіпропил,  
етоксіметил, діетоксіметил, діметоксіметил, 1-  
етоксіетил, 3-етоксіпропил, 4-етоксібутил, 5-  
ізопропоксипентил, 6-(n-пропокси)гексил, 1,1-  
діметил-2-бутоксіетил, 2-метил-3-трет-  
бутоксіпропил, 2-(n-пентилокси)етил, n-  
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-  
фенілетоксі)метил, (1-фенілетоксі)метил, 3-(3-  
фенілпропокси)пропил, 4-(4-фенілбутоксі)бутил, 5-  
(5-фенілпентилокси)пентил, 6-(6-  
фенілгексилокси)гексил, 1,1-діметил-(2-  
фенілетоксі)етил, 2-метил-3-(3-  
фенілпропокси)пропил, 2-бензилоксиметил, 1-  
бензилоксиметил, 3-бензилоксипропил, 4-  
бензилоксиметил, 5-бензилоксипентил, 6-  
бензилоксигексил та подібні групи.

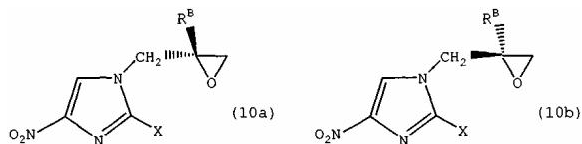
Як приклади феніл-нижчоалкільної групи, яка  
може мати пряме або розгалужене кільце  
алкоксигруп як замісники у фенільному кільці,  
наводиться фенілалкільна група, де алкільна  
частина являє собою алкілїну групу з прямим або  
розгалуженим ланцюгом, що має 1-6 атомів  
вуглецю, а фенільне кільце 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-етоксифеніл)етил, 1-(3-  
пропоксифеніл)етил, 3-(2-бутоксифеніл)пропил, 4-  
(4-пентилоксифеніл)бутил, 5-(4-  
гексилоксифеніл)пентил, 6-(2,4-  
діетоксифеніл)гексил, 1,1-діметил-2-(3-метоксі-4-  
етоксифеніл)етил, 2-метил-3-(2-метоксі-6-  
пропоксифеніл)пропил та подібні групи.

Як приклад ціанзаміщеної нижчоалкільної  
групи наводиться ціаноалкільна група, де алкільна  
частина являє собою алкілїну 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 замісника, обраних з групи, що включає нітрогрупу, атом галогену та нижчу алкільну групу у фенільному кільці, можна навести фенільну групу, яка може мати 1-3 замісника, 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, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил групи.

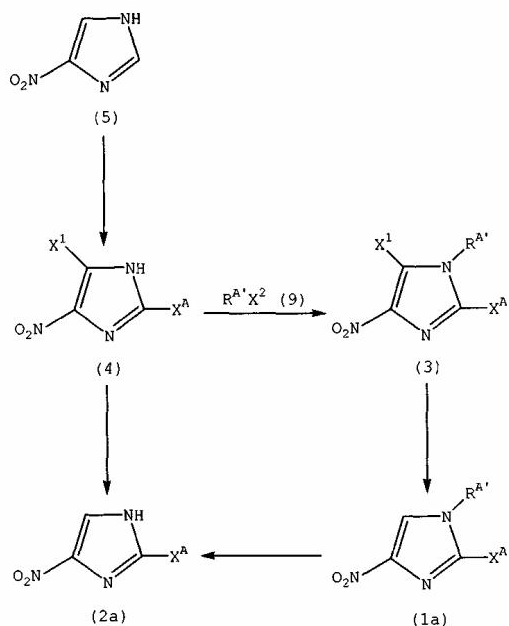
У сполуках 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10) за винаходом присутні сполуки загальних формул (10a) та (10b).



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, н-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 йоду (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 алкїллітєву сіль, наприклад, н-бутиллітій.



Реакцію ведуть при температурах від  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , протягом від 5 хвилин до 10 годин.

Якщо у реакції сполуки (4) із сполукою (9)  $\text{X}^2$  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, чотири хлористий вуглець, нижчі спирти (метанол, етанол, ізопропанол, n-бутанол, трет-бутанол тощо), оцтова кислота, ефіри (етилацетат, метилацетат, n-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, амідни калію й натрію, алкоголяти металів (метилат натрію, етилат натрію 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) ті подібні.

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

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

Реакцію ведуть, як правило, при температурах від  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $200^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $-50^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , 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  $\text{X}^2$  - нижча алкільна група, за зазначених вище умов можна застосовувати кислоту, наприклад, сульфокислоту, як от камфорсульфокислота або p-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 у цій реакції може бути, наприклад, сульфід металу (сульфід натрію, бісульфід натрію та подібні), тетра-нижчий алкіл-амонійборогідриди, наприклад, борогідрид тетраметиламонію, борогідрид тетраетиламонію, борогідрид тетра-n-бутиламонію, ціано борогідрид тетра-n-бутиламонію тощо, гібридні 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, діізопріпілетер, діглім, діметоксіетан тощо), ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол тощо), діметилсульфоксид, N,N-діметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон (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  $0^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $120^{\circ}\text{C}$ , 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  $200^{\circ}\text{C}$ , переважно від кімнатної до  $150^{\circ}\text{C}$ , 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, триортотолілфосфін.

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, діізопріпілетер, моногліксим, дігліксим, діметоксіетан тощо), ефіри (етилацетат, метилацетат, n-бутилацетат тощо), апротонні розчинники (N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон (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  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $0$  до  $80^{\circ}\text{C}$ , 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  $200^{\circ}\text{C}$ , переважно від кімнатної до  $150^{\circ}\text{C}$ , 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 дегалогенованою 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-піролідинон (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.

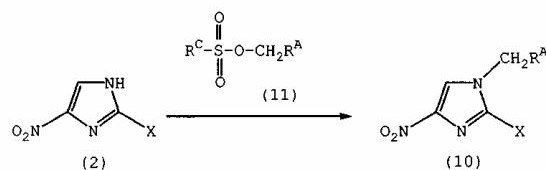
Кислоту можна застосовувати будь-яку із широко вживаних, наприклад, мінеральні кислоти (соляна, сірчана, бромистоводнева тощо), мурашину, оцтову, трифтороцтову, а також ароматичні сульфокислоти, як р-толуолсульфонову.

Реакцію ведуть, як правило, при температурах від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , 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, o-хлорбензол, m-хлорбензол, 2,3-діхлорбензол тощо), етери (тетрагідрофуран, діетилетер, діоксан, ді(етиленгліколь)діметилетер, діметоксіетан 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-колідін, 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 металів, наприклад, амід натрію, алкоколяти металів (метилат натрію, етилат натрію та подібні).

З органічних основ можна навести піридин, триметиламін, триетиламін, 2,4,6-колідін, N-етилдіізопропиламін, діметиламінопіридин, 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 поодиноці або у суміші двох або більше.

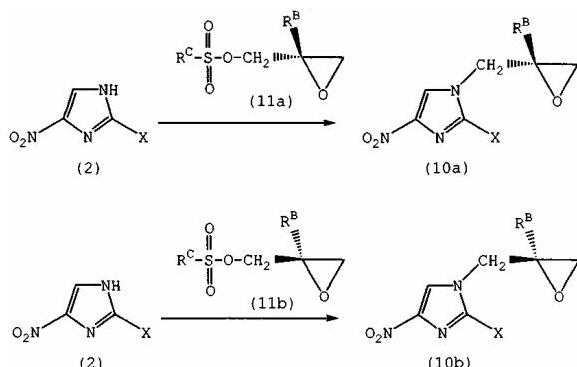
Кількість сполуки (2) становить, як правило, від приблизно 0,1 до 5 молів, переважно 0,5-3 моля, на моль сполуки (11). Кількість основи становить, як правило, від 1 до 10 молів, переважно 1-5 моля, на моль сполуки (11).

Реакцію ведуть, як правило, при температурах від приблизно  $0^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , переважно від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , протягом від приблизно 1 до 100 годин.

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

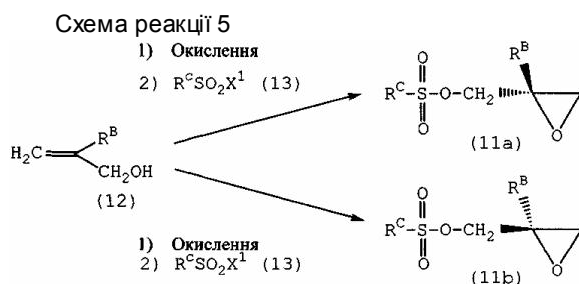
Зокрема, сполуку 1-заміщеного-4-нітроімідазолу загальної формули (10a) одержують реакцією сполуки (2) зі сполукою (11a),

як показано на нижченаведеній схемі, а сполуки 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.



де R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup> та X<sup>1</sup> 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-бутилперексид 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, дігліоксим, діметоксіетан тощо), насичені вуглеводні (п-гексан, н-бутан, циклогексан тощо), кетони (ацетон, метилетилкетон та подібні), полярні розчинники (N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід, 1-метил-2-піролідіон (NMP), діметилсульфоксид, гексаметилфосфортриамід, ацетонітрил), а також суміші цих розчинників.

Правообертними оптично активними сполуками можуть бути, наприклад, правообертові оптично активні кислоти або їх алкілефіри, 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 моль 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°C до кімнатної, переважно від -30°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, алкокситан, 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 молекулярного 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), алкогалогеніди 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) ті подібні.

Ці основи можна застосовувати поодиночі 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°C до кімнатної, переважно від -30°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.

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

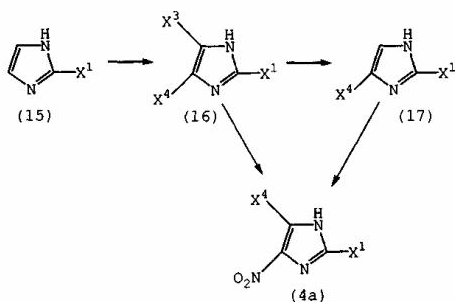
Реакцію сполуки (14a), одержаної зазначеним окисленням, зі сполукою (13) провадять у придатному розчиннику у присутності основи.

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.

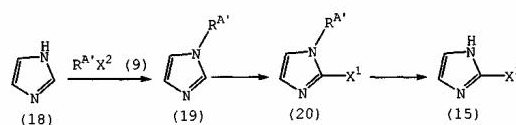
Реакцію одержання сполуки (17) зі сполуки (16) можна провадити аналогічно реакції одержання сполуки (1a) зі сполуки (3) та реакції одержання сполуки (4) зі сполуки (2a) за вищенаведеною схемою реакції 3.

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 кислоти, димучої сірчаної кислоти, фосфорної кислоти або оцтового ангідриду з азотною кислотою), суміш нітрату лужного металу, наприклад, нітрату натрію та подібних, з сірчаною кислотою, алкіламонійнітрати, 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  $-30^{\circ}\text{C}$  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:

Схема реакції 7



де  $X^1$ ,  $X^2$  та  $R^A$  визначені вище.

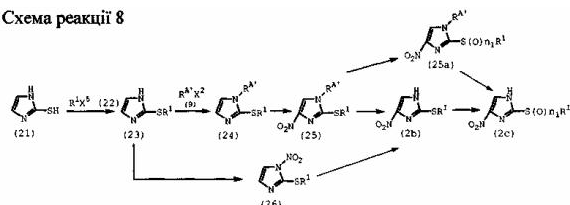
Реакцію сполуки (18) зі сполукою (9) можна провадити за умов, аналогічних реакції сполуки (4) зі сполукою (9) у вищенаведеній схемі реакції 3.

Реакцію одержання сполуки (20) зі сполуки (19) можна провадити за умов, аналогічних реакції одержання сполуки (4) зі сполуки (5) у вищенаведеній схемі реакції 3.

Реакцію одержання сполуки (15) зі сполуки (20) можна провадити за умов, аналогічних реакції одержання сполуки (2a) зі сполуки (1a) у вищенаведеній схемі реакції 3.

Сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (2) можна також одержати за наступною схемою реакції 8.

Схема реакції 8

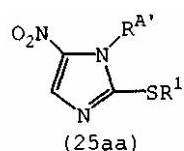


де  $R^A$ ,  $R^1$  та  $X^2$  визначені вище,  $n_1$  - 1 або 2,  $X^5$  - атом галогену.

Реакцію сполуки (21) зі сполукою (22) і сполуки (23) зі сполукою (9) можна провадити за умов, аналогічних реакції сполуки (4) зі сполукою (9) у вищенаведеній схемі реакції 3. Далі, сполуку (24) можна одержувати реакцією сполуки (23) з акрилонітрилом. Цю реакцію можна вести у придатному розчиннику або без розчинника у присутності основи. Придатні будь-які розчинники та основи з тих, що застосовуються у реакції сполуки (4) зі сполукою (9) у вищенаведеній схемі реакції 3. Акрилонітрил уживають у принаймні еквімолярній кількості, переважно від 1 до 15 моль на моль сполуки (23). Зазначену реакцію ведуть як правило, при температурах від приблизно  $0^\circ\text{C}$  до  $150^\circ\text{C}$ , переважно від  $0^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ , протягом від приблизно 10 хвилин до 5 годин.

Реакцію одержання сполуки (25) зі сполуки (24) і реакцію одержання сполуки (26) зі сполуки (23) можна провадити за умов, аналогічних реакції одержання сполуки (4a) зі сполук (16) або (17) у вищенаведеній схемі реакції 6.

У реакції одержання сполуки (25) зі сполуки (24) одночасно одержують сполуку (25aa), де нітрогрупу заміщено у позиції 5 імідазольного скелету. Зі сполуки (25aa) можна також одержати сполуку (2b) за умов, аналогічних одержанню сполуки (2b) зі сполуки (25).



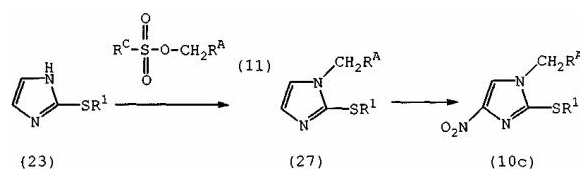
Реакцію одержання сполуки (2b) зі сполуки (25) і реакцію одержання сполуки (2c) зі сполуки (25aa) можна провадити за умов, аналогічних реакції одержання сполуки (2a) зі сполуки (1a) у вищенаведеній схемі реакції 3.

Реакцію одержання сполуки (2b) зі сполуки (26) можна провадити шляхом нагрівання у придатному розчиннику, наприклад, в ароматичних вуглеводнях (толуол, ксилол, бензол, хлорбензол тощо). Зазначену реакцію, як правило, ведуть при температурах від кімнатної до  $200^\circ\text{C}$ , переважно від кімнатної до  $150^\circ\text{C}$ , протягом від 10 хвилин до 5 годин.

Реакцію одержання сполуки (2c) зі сполуки (2b) реакцію одержання сполуки (25a) зі сполуки (25) можна провадити у придатному розчиннику у присутності окислювача. Розчинниками можуть бути, наприклад, вода, жирні кислоти (мурашина, оцтова, трифтороцтова тощо), нижчі спирти (метанол, етанол, ізопропанол, n-бутанол, трет-бутанол тощо), галогеновані вуглеводні

(хлороформ, діхлорметан, чотирехлористий вуглець тощо). Окислювачами можуть бути, наприклад, перкислоти (пермурашина, пероцтова, перфтороцтова, пербензойна, m-хлорпербензойна, o-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 (n 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  $-10^\circ\text{C}$  до  $40^\circ\text{C}$ , переважно від  $-10^\circ\text{C}$  до кімнатної, протягом 1-30 годин.

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

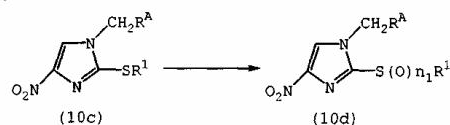


де  $R^1$ ,  $R^A$  та  $R^C$  визначені вище.

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.

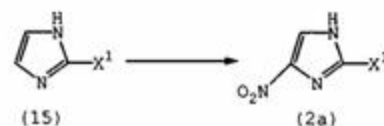
Схема реакції 10



де  $R^A$ ,  $R^1$  та  $n_1$  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  $X^1$  визначено вище.

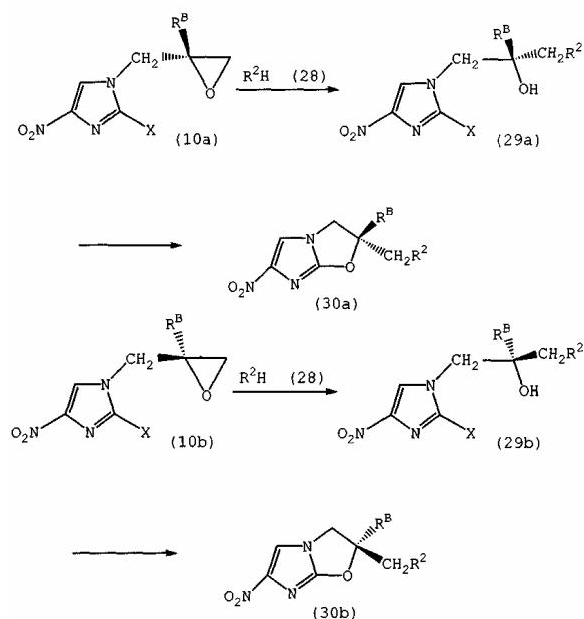
Реакцію одержання сполуки (2a) зі сполуки (15) можна провадити у придатному розчиннику або без розчинника у присутності нітронійгалоборату, наприклад,

нітронійтетрафторборату, 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 ніторметан і подібні. Переважним розчинником є ніторметан. Нітруючий агент вживають принаймні у еквімолярній кількості, переважно у кількості від 1 до 5 моль на моль сполуки (15). Зазначену реакцію, як правило, ведуть при температурах від  $-30^{\circ}\text{C}$  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 нітронійгалоборат, наприклад, нітронійтетрафторборат, 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<sup>B</sup> та X визначені вище, R<sup>2</sup> представляє наступну групу (A), (B), (C), (D), (E), (F) або (G) як зазначено далі, R<sup>B</sup> та  $-(\text{CH}_2)_2\text{R}^2$  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<sup>3</sup> (A)

де R<sup>3</sup>:

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

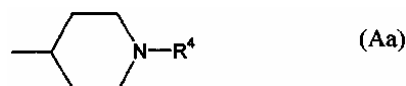
A6) фенілі-C2-6-алкільна група

A7) C1-6-алкілсульфонільна група

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

A9) C1-6-алканойльна група

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



де R<sup>4</sup> 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-алкокси групи)

A11) біфеніліл-C1-6-алкоксикарбонільна група

A12) бензоксаліл-C1-6-алкільна група (яка може бути заміщена у бензоксальному 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<sup>5</sup> (B)

де R<sup>5</sup> представляє тетразолільну групу (яка може бути заміщена у тетразолільному кільці C1-6-алкільною або фенільною групою, яка може мати атом водню у ролі замісника) або бензоксазолільну групу; група, представлена загальною формулою (C)

-COOR<sup>6</sup> (C)

де R<sup>6</sup> представляє C1-6-алкільну групу; група, представлена загальною формулою (D)

-OOCNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (D)

де R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup> 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-алкоксі групи);

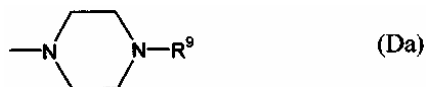
D7) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксігрупи, C1-6-алканойльної групи, карбоксильної групи, C1-6-алкоксикарбонільної групи, феніл-C1-6-алкоксикарбонільної групи, карбамоїльної групи, C1-6-алкілкарбамоїльної групи, аміносультонільної 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):



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);

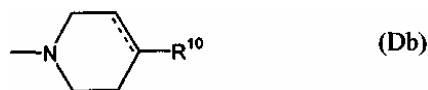
(Da5) C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Da6) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (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-алкенілоксикарбональну 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):



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 атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксі групи);

(Db3) феноксигрупу (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;

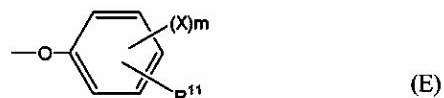
(D10-4) індолінільну групу (яка може мати принаймні один атом галогену в індоліновому кільці у ролі замісника);

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

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

(D10-7) 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінільну групу (яка може мати принаймні один атом галогену в 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліновому кільці у ролі замісника);

феноксигрупа, представлена наступною загальною формулою (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-алкоксигрупу;

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



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

(Ea1) атом водню;

(Ea2) C1-6-алкільну групу;

(Ea3) C1-6-алканойльну групу;

(Ea4) C1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Ea5) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атома галогену,

галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи та феноксигрупи, причому остання може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи у ролі замісника, а алкільна частина може бути заміщена С1-6-алкоксиміногрупою);

(Еа6) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

(Еа7) бензоїльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

(Еа8) піридилну групу (яка може мати принаймні один атом галогену у піридиновому кільці у ролі замісника);

(Еа9) феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

(Еа10) фенокі-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

(Еа11) бензоіл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

Е5) імідазолі;

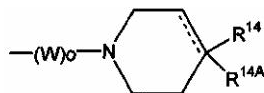
Е6) триазолі;

Е7) морфолінову групу;

Е8) тіоморфолінову групу;

Е9) s-оксид-тіоморфолінову групу;

Е10) піперидилну групу, представлену наступною загальною формулою (Еаа)



(Еаа)

де значення W та o наведені вище, R<sup>14A</sup> представляє атом водню, гідроксильну групу, С1-6-алклксигрупу 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 R<sup>14</sup>; R<sup>14</sup> та R<sup>A</sup> можуть зв'язуватися між собою за допомогою сусідніх атомів вуглецю, утворюючи С1-4-алкілендіоксигрупу, а R<sup>14</sup> представляє:

(Еаа1) атом водню;

(Еаа2) С1-6-алкоксикарбонільну групу;

(Еаа3) феноксигрупу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи), С1-4-алкілендіоксигрупи, С1-6-алкоксикарбонільної групи, ціаногрупи, С2-6-алкенільної групи, нітрогрупи; фенільної групи; аміногрупи, яка може мати у ролі замісника групу, обрану з-поміж фенільної групи, С1-6-алкільної групи, карбамойльної групи та С1-6-алканойльної групи; С1-6-алканойлзаміщеної С1-6-алкільної групи, гідроксильної групи, С1-6-алкоксикарбонільзаміщеної С1-6 алкільної групи, феніл-С1-6-алкільної групи, С1-6-алканойльної групи, С1-6-алкілтіогрупи, 1,2,3-триазолільної групи, ізоксалільної групи, імідазолільної групи, бензотіазолільної групи, 2Н-бензотриазолільної групи, піролільної групи, бензоксазолільної групи, піперазинільної групи (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксикарбонільної групи та феніл-С1-6-алкільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-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 С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи у ролі замісника) та карбамойльною групою;

(Еаа4) гідроксильну групу;

(Еаа5) карбоксильну групу;

(Еаа6) 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 С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи у ролі замісника), атомом водню, галогензаміщеною або незаміщеною С1-6-алкільною групою та галогензаміщеною або незаміщеною С1-6-алкоксигрупою у ролі замісника);

(Еаа7) С1-6-алкоксигрупу;

(Еаа8) С3-8-циклоалкіл-С1-6-алкільну групу;

(Еаа9) фенілкарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

(Еаа10) тетрагідропіранилоксигрупу;

(Еаа11) 1,3-діоксоланільну групу;

(Еаа12) оксогрупу;

(Еаа13) нафтилоксигрупу (яка може бути заміщена у нафталіновому кільці принаймні однією С1-6-алкільною групою у ролі замісника);

(Еаа14) 2,3-дігідробензофурилоксигрупу (яка може бути заміщена у 2,3-дігідробензофурановому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6 алкільної групи та оксогрупи);



(Eaa15) бензотіазолілоксигрупу (яка може бути заміщена у бензотіазольному кільці принаймні одною С1-6-алкільною групою);

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

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

(Eaa18) ізохінолілоксигрупу;

(Eaa19) піриділоксигрупу;

(Eaa20) хінолілоксигрупу (яка може бути заміщена у хіноліновому кільці принаймні одною С1-6-алкільною групою у ролі замісника);

(Eaa21) дібензофурилоксигрупу;

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

(Eaa23) бензізоксазолілоксигрупу;

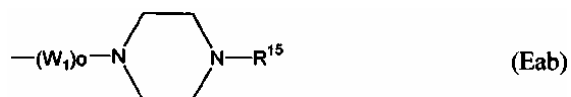
(Eaa24) хіноксалілоксигрупу;

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

(Eaa26) бензофуразанілоксигрупу;

(Eaa27) феніл-С2-6-алкенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи у ролі замісника),

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



де о - визначене вище, W<sub>1</sub> представляє С1-6-алкіленову групу, а R<sup>15</sup> представляє:

(Eab1) атом водню;

(Eab2) С1-6-алкільну групу (де алкільна група може бути заміщена морфоліновою групою, бензоїльною групою, карбамоїльною групою, яка може мати С1-6 алкільну групу у ролі замісника, або ціаногрупою);

(Eab3) С3-8-циклоалкільну групу;

(Eab4) феніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, ціаногрупи, фенільної групи, нітрогрупи, С1-6-алкілтіогрупи, С1-6-алкілсульфонільної групи, феніл-С1-6-алкоксигрупи, С2-6-алканойлоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи та 1,2,3-тіадіазолільної групи);

(Eab5) С2-6-алкенільну групу;

(Eab6) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

(Eab7) С1-6-алканойльну групу;

(Eab8) феніл-С2-6-алканойльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

(Eab9) бензоїльну групу (яка може бути заміщена у бензоїльному кільці принаймні однією групою, обраною з атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи);

((Eab10) С1-С20-алкоксикарбонільну групу (у якій алкоксигрупа може бути заміщена принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, аміногрупою, яка може мати С1-С6-алкільну групу у ролі замісника, та С1-С6-алкоксикарбонільною С1-С6-алкоксигрупою);

(Eab11) 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, нітрогрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкілтіогрупи, аміногрупи, яка може мати С1-6-алканойльну групу, феніл-С1-6-алкоксигрупи, С1-6-алкоксикарбонільної групи та 1,2,3-тіадіазолільної групи);

(Eab12) феніл-С3-6-алкенілоксикарбонільну 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);

(Eab13) феноксикарбонільну 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);

(Eab14) феніл-С1-6-алкілкарбамоїльну 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);

(Eab15) фенілкарбамоїльну 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);

(Eab16) бензофурилзаміщену С1-6-алкоксикарбонільну групу, яка може бути заміщена у бензофурановому кільці принаймні одним атомом галогену;

(Eab17) бензотієніл-С1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у бензотієнофеновому 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);

(Eab18) нафтилзаміщену С1-6-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) тiazолілзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у тiazольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкільної групи та фенільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні одною 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) фенілтiо-C1-6-алкоксикарбонільну групу;

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

(Eab29) C2-6-алкенілоксикарбонільну групу;

(Eab30) C2-6-алкінілоксикарбонільну групу;

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

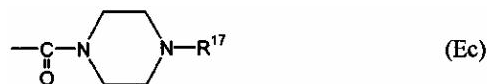
(Eab32) бензоілзаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу;

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:

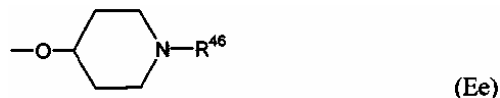
(Ee1) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

(Ec2) C1-6-алкоксикарбонільну групу

(Ec3) 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)

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 C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи), 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), 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), або C1-6-алкоксикарбонільну групу

E16) феноксигрупу (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)

E17) бензоільну групу (яка може бути заміщена у бензоільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи) E18) 8-азабіцикло[3,2,1]октильна група, яка може бути заміщена у 8-азабіцикло[3,2,1]октановому кільці принаймні одною феноксигрупою (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 у ролі замісника)

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



де  $R^{47}$  та  $R^{48}$  однакові або різні і представляють атом водню, C1-6-алкільну групу, 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) або піриділну групу (яка може бути заміщена у піридиновому кільці принаймні одною галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкільною групою у ролі замісника), причому  $R^{47}$  та

R<sup>48</sup> 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 атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи) у ролі замісника;

E20) феніл-C1-6-алкоксигрупу (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)

E21) амінозаміщену C2-6-алкенільну групу (яка може бути заміщена в аміногрупі принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкільної групи та фенільної 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))

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

Група, представлена наступною загальною формулою (F):



де R<sup>19</sup> та R<sup>20</sup> різні або однакові і представляють:

F1) атом водню

F2) C1-C6 алкільну групу

F3) феніл-C1-6-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 атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи), атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи; аміногрупи, яка може мати принаймні одну групу, обрану з-поміж C1-6-алкільної групи та 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); піперазинільної групи (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією феніл-C1-6-алкільною групою (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) у ролі замісника); піперидильної групи (яка може бути заміщена у піперидиновому 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 C1-6-алкільної

групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи) та C1-6-алкільної групи, у ролі замісника;

F4) фенокси-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)

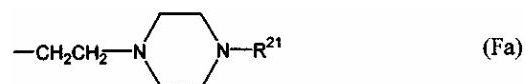
F5) аміно-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у аміногрупі принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкільної групи, C1-6-алкоксикарбонільної групи та фенільної групи, яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену та галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи)

F6) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, феноксигрупи (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-алкоксикарбонільної групи)

F7) C1-6-алкоксикарбонільну групу

F8) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (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)

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



де R<sup>21</sup> представляє C1-6-алкоксикарбонільну групу, феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи), феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену та галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи) або фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи);

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

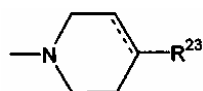


де  $R^{22}$  представляє C1-6-алкоксикарбонільну групу, феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи) або 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)

F11) піперидил-C1-6-алкільну групу (яка може мати принаймні одну феноксигрупу (яка може мати принаймні одну галогензаміщену або незаміщену C1-6-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)



(Fc)

де пунктир означає, що зв'язок може бути подвійним, а R представляє:

(Fc1) C1-6-алкільну групу

(Fc2) 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)

(Fc3) фенільну групу (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; аміногрупи, яка може мати у ролі замісника групу, обрану з-поміж C1-6 алкільної групи та 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); феноксигрупи (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), феніл-C1-6-алкоксигрупи (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 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) біфеніліл-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 бензоїльному 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

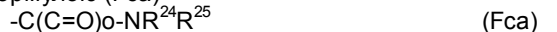
(Fc12) фенілкарбамоїльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

(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) піридил-C1-6-алкоксигрупу

(Fc16) група, представлена наступною формулою (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;

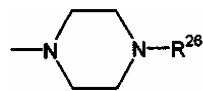
(Fca9) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

(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)  $R^{24}Ta$   $R^{25}$  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-C1-6-алкоксикарбонільної 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-алкенільної 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 атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

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



(Fd)

де  $R^{26}$  представляє:

(Fd1) атом водню

(Fd2) C1-6-алкільну групу

(Fd3) C3-8-циклоалкільну групу

(Fd4) C3-8-циклоалкіл-C1-6-алкільну групу

(Fd5) C1-6-алкоксикарбоніл-C1-6-алкільну групу

(Fd6) феніл-C2-6-алкенільну групу

(Fd7) феніл-C1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 групами, обраними з-поміж атома галогену, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи, аміногрупи, яка може мати C1-6-алкільну групу у ролі замісника, C1-6-алкоксикарбонільної групи, феноксигрупи, феніл-C1-6-алкільної групи, імідазолільної групи та піперидильної групи)

(Fd8) біфеніл-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 та аміногрупи, яка може мати C1-6-алкільну групу у ролі замісника)

(Fd9) нафтил-C1-6-алкільну групу

(Fd10) фенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, аміногрупи, яка може мати C1-6-алкільну групу у ролі замісника, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи; C1-6-алкоксикарбонільної групи, карбоксильної групи, феноксигрупи (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); аміно-C1-6-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 атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи) та феніл-C1-6-алкоксигрупи (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)

(Fd11) біфенільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкільною групою)

(Fd12) аміногрупу, де аміногрупа заміщена C1-6-алкоксикарбонільною групою, феніл-C1-6-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) бензоїл-С1-6-алкільну групу (яка може мати у бензольному кільці принаймні один атом галогену у ролі замісника)

(Fd14) фенілкарбамоїл-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) піридільну 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) фенокси-С2-6-алканоїльну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці атомом галогену

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

(Fd29) феніл-С2-6-алканоїльну 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-алкенілкарбонільну 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):

$-\text{COOR}^{27}$  (Fda)  
де  $\text{R}^{27}$  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-алкокси-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  $\text{R}^{28}$ ,  $\text{R}^{29}$  та  $\text{R}^{30}$  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-алкоксигрупи) 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-алкоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкілтіогрупи, феніл-С1-6-алкоксигрупи, гідрокигрупи, С1-6-алкілсульфінільної групи, ціаногрупи, С1-6-алканоїльної групи, бензоїльної 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) біфеніл-С1-6-алкільну групу

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

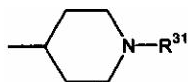
(Fda10) фенокси-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

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

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

(Fda12) піриділ-С1-6-алкільну групу

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



(Fdc)

де  $R^{31}$  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-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) або бензоільну групу (яка може бути заміщена у бензоільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(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) тіеніл-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) бензотіеніл-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-алкоксигрупи)

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

(Fda27) бензотіазоліл-С1-6-алкільну групу

(Fda28) бензофурил-С1-6-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)

(Fda37) групу, представлену наступною формулою (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

(Ff38) групу, представлену наступною формулою (Ff)



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

(Ff1) С3-8-циклоалкільну групу

(Ff2) С3-8-циклоалкенільну групу

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



де  $\text{R}^{36}$ ,  $\text{R}^{37}$  та  $\text{R}^{38}$  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-алкілїогрупи, 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-алкілїогрупи, піролільної групи, імідазольної груп, піперидильної групи, морфолінової групи, піролідинільної групи,

тієнільної групи, бензофурильної групи, піперазинільної групи (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкільної групи, феніл-С1-6-алкільної групи та бензольної групи, яка може мати принаймні одну С1-6-алкільну групу у ролі замісника); хінолільної групи, яка може бути заміщена у хіноліновому кільці принаймні одною групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксигрупи та оксогрупи; піпериділкарбонільної групи, яка може бути заміщена у піридиновому кільці карбостирільною групою, та триазолільної групи)

(Ff5) нафтильну групу, яка може бути заміщена у нафталіновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи та аміногрупи, що може мати С1-6-алкільну групу у ролі замісника

(Ff6) біфенілільну групу (яка може бути заміщена у біфенілільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-9-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(Ff7) флуоренільну групу; піренільну групу

(Ff8) 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)

(Ff9) бензотієнільну групу (яка може бути заміщена у бензотієнофеновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи)

(Ff10) піридільну групу (яка може бути заміщена у піридиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, 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), фурильної групи або тієнільної групи)

(Ff11) фурильну групу (яка може бути заміщена у фурановому кільці 1-3 групами, обраними з-поміж С1-6-алкільної групи, нітрогрупи 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 та нітрогрупи)

(Ff12) бензотіазольну групу (яка може мати у бензотіазольному кільці принаймні одну фенільну групу, яка може мати у фенільному кільці С1-6-алкоксигрупу у ролі замісника)

(Ff13) тієнільну групу (яка може бути заміщена у тієнофеновому кільці принаймні однією групою, обраною з атома галогену, нітрогрупи, С1-6-алкільної групи, піразолільної групи, яка може бути заміщена у піразольному кільці принаймні однією



галогензаміщеною або незаміщеною С1-6-алкільною групою у ролі замісника, та тіснільною групою, яка може мати атом галогену у тіснільному кільці)

(Ff14) індолільну групу (яка може бути заміщена у індольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж фенілсульфонільної групи, яка може мати С1-6-алкільну групу у ролі замісника, феніл-С1-6-алкільної групи, С1-6-алкоксикарбонільної групи та фенільної групи)

(Ff15) піролілну групу (яка може бути заміщена у пірольному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж фенільної групи, яка може бути заміщена принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною С1-6-алкільною групою, та С1-6-алкільної групи)

(Ff16) кумарильну групу

(Ff17) бензімідазолільну групу (яка може мати у бензімідазоліному кільці принаймні одну тіснільну групу у ролі замісника)

(Ff18) оксазолільну групу (яка може мати у оксазоліному кільці принаймні один атом водню у ролі замісника)

(Ff19) тіазолільну групу (яка може бути заміщена у тіазольному кільці принаймні однією фенільною групою, обраною з-поміж атома галогену, нітрогрупи та фенільної групи)

(Ff20) хінолілну групу

(Ff21) 3,4-дігідрокарбостирільну групу (яка може бути заміщена у 3,4-дігідрокарбостирільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксигрупи, С1-6-алкільної групи та феніл-С1-6-алкоксигрупи) та карбостирільну групу (яка може бути заміщена у карбостирільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксигрупи, С1-6-алкільної групи та феніл-С1-6-алкоксигрупи)

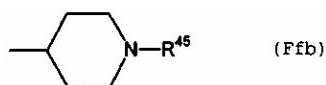
(Ff22) імідазо[2,1-b]тіазолільну групу

(Ff23) імідазо[2,1-a]піриділільну групу

(Ff24) хроманільну групу (яка може бути заміщена у хромановому кільці принаймні одною С1-6-алкільною групою)

(Ff25) 2,3-дігідробензофурильну групу

(Fd39) групу, представлену наступною формулою (Ffb)



де  $R^{34}$  представляє: С1-6-алкоксикарбонільну 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, амінозаміщену С1-6-алкільну групу, яка може мати у амінній групі групу, обрану з-поміж фенільної групи (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) та 1-6-алкільної групи, у ролі замісника; бензолільну групу (яка може бути заміщена у бензоліному кільці принаймні однією

групою, обраною з-поміж атома галогену, ціаногрупи, 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, ціаногрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи), феніл-С1,6-алкоксикарбонільну групу 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) або феніл-С2,6-алкенільну групу 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)

(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) ізоіндолінілну 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, атома 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 піперидильної 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)

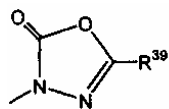
(F13-6) фталімідну групу

(F13-7) індолінілну 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-дігібробензотіазолільну групу (яка може мати принаймні одну оксогрупу у 2,3-дігібробензотіазолільному 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 (Fga):

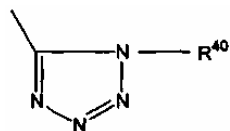


(Fga)

де  $R^{39}$  представляє: атом водню, феніл-С1-6-алкільну групу, яка може мати у фенільному кільці атом галогену у ролі замісника, фенокі-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

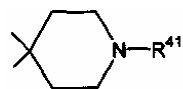
(F13-11) 1,3-тіазолідинільну групу (яка може бути заміщена у 1,3-тіазолідиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж оксогрупи та феніл-С1-6-алкільденової групи, яка може мати у фенільному кільці галогензаміщену або незаміщену С1-6-алкільну групу у ролі замісника,

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 незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи; аміногрупи (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) та піперидинільної групи (яка може бути заміщена у піперидиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж феноксигрупи (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 піперидинільної групи (яка може бути заміщена у піперидиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж феноксигрупи (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 замісників)

H5) піперазиніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксикарбонільної групи та феніл-С1-6-алкоксикарбонільної групи (яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 групами, обраними з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-6-алкоксигрупи та фенільної групи)

H6) піперазинілкарбоніл-С1-6-алкільну групу (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж С1-6-алкоксикарбонільної групи, феніл-С1-6-алкоксикарбонільної групи (яка може мати у фенільному кільці галогензаміщену або незаміщену С1-6-алкільну групу) та феніл-С1-6-алкільної групи, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну групу, обрану з-поміж

галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, та фенільної групи у ролі замісників)

H7) фенілкарбамоїл-C1-6-алкільну групу, яка може мати у фенільному кільці галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкільну групу у ролі замісника

H8) бензоксазоліл-C1-6-алкільну групу, яка може мати у бензоксазоліному кільці принаймні одну оксогрупу у ролі замісника

H9) бензотіазолільну групу

H10) тетразоільну групу (яка може мати у тетразоільному кільці принаймні одну фенільну групу у ролі замісника)

H11) C1-6-алкілсульфонільну групу

H12) фенілсульфонільну групу, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну C1-6-алкільну групу у ролі замісника

H13) фенілтіокарбамоїльну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні одним атомом галогену у ролі замісника

H14) C1-8-алкоксикарбонільну групу

H15) феніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 групами, обраними з-поміж атома галогену, C1-6-алкоксикарбонільної групи, аміногрупи, яка може мати C1-6-алкоксикарбонільну групу у ролі замісника, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи, нітрогрупи та C1-6-алкілтіогрупи)

H16) бензгідрілоксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні одним атомом галогену)

H17) C1-6-алкоксикарбонільну групу, яка може мати фенілзаміщену або незаміщену фенільну групу

H18) нафтил-C1-6-алкоксикарбонільну групу

H19) піриділ-C1-6-алкоксикарбонільну групу

H20) C1-6-алкоксизаміщену C1-6-алкоксикарбонільну групу

H21) піперазиніл-C1-6-алкоксикарбонільну групу (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 мати у фенільному кільці принаймні один атом галогену у ролі замісника))

H22) феноксикарбонільну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкільної групи та C1-6-алкоксигрупи)

H23) C1-6-алканойльну групу

H24) бензоїльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкільною групою)

H25) феніл-C1-6-алканойльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні однією галогензаміщеною або незаміщеною C1-6-алкільною групою)

H26) фенокіл-C1-6-алканойльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 атомами галогену)

H27) піперазиніл-C2-6-алканойльну групу (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-

алканойльної групи, феніл-C1-6-алкільної групи, яка може мати у ролі замісника у фенільному кільці принаймні одну групу, обрану з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи; феніл-C1-6-алкоксикарбонільної групи, яка може мати у ролі замісника у фенільному кільці принаймні одну групу, обрану з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи; фенілкарбамоїл-C1-6-алкільної групи, яка може мати у ролі замісника у фенільному кільці принаймні одну групу, обрану з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи; фенілкарбамоїльної групи, яка може мати у ролі замісника у фенільному кільці принаймні одну групу, обрану з-поміж атому галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи; та бензоксазолільної групи

H28) фенілкарбамоїльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 групами, обраними з-поміж атома галогену, аміногрупи, яка може мати C1-6-алкоксикарбонільну групу у ролі замісника, карбоксильної групи, C1-6-алкоксикарбонільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи, піперазинільної групи, яка може мати у піперазиновому кільці C1-6-алкільну групу у ролі замісника та морфоліновою групою)

H29) феніл-C1-6-алкілкарбамоїльну групу (яка може бути заміщена у фенільному кільці принаймні одною групою, обраною з-поміж галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкільної групи або галогензаміщеної або незаміщеної C1-6-алкоксигрупи)

H30) піперазинілкарбонільну групу (яка може бути заміщена у піперазиновому кільці принаймні однією групою, обраною з-поміж C1-6-алкоксикарбонільної групи, феніл-C1-6-алкоксикарбонільної групи, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну галогензаміщену або незаміщену C1-6-алкільну групу, та феніл-C1-6-алкільної групи, яка може мати у фенільному кільці принаймні одну галогензаміщену або незаміщену C1-6-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, спирти (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, метилетилкетон та подібні), полярні розчинники (N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід, діметилсульфоксид, триамід гексаметилфосфору, ацетонітрил, 1-метил-2-піролідинон (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), амідні лужних металів (амід натрію та подібні), алкомуляти 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) ті подібні.

Кількість сполуки (28), як правило, становить щонайменше 1 моль, переважно приблизно 1-5 моль, 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.

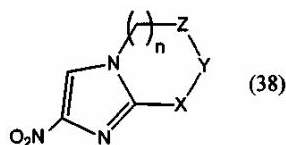
Реакцію одержання сполуки (30a) зі сполуки (29a) та реакцію одержання сполуки (30b) зі сполуки (29b) провадять у придатному розчиннику або без розчинника, у присутності основи.

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

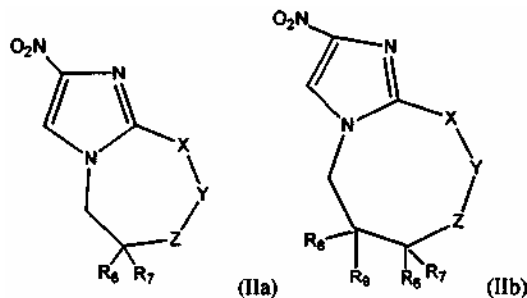
Кількість основи, як правило, становить біля 1 моля, переважно 1-2 моля, на моль сполуки (29a) або (29b).

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 № 11-508270)].

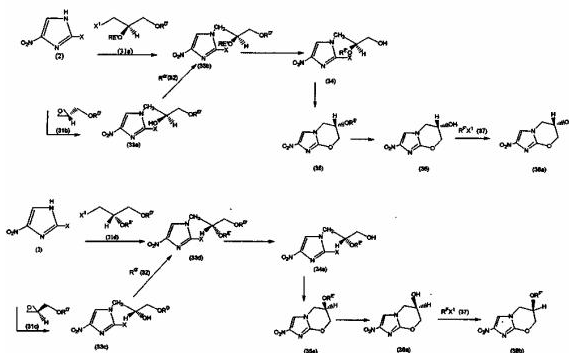


де X - атом кисню, атом сірки або NR<sub>2</sub> (де R<sub>2</sub> - атом водню, нижча алкільна група, арильна група, циклоалкільна група, гетероциклічна група, заміщена гетероциклічна група, гетероциклічна алкільна група, COR<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> або COR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> кожний незалежно від інших обрані з групи, до якої входять атом водню, нижча алкільна група, арильна група, алкіларильна група, алкоксіарильна 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<sub>2</sub>, CO, CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> та NR<sub>4</sub> (де значення R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 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<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> та R<sub>9</sub> незалежно один від одного обрані з групи, до якої входять атом водню, нижча алкільна група, арильна, алкіларильна, алкоксіалкільна, алкоксіалкіларильна, алкоксіалкіл-гетероциклічна, алкіларилалкіларильна, алкілариларильна, алкілциклоалкільна, алкоксіарильна, алкіл-гетероциклічна та алкоксигетероциклічна групи. Сполуку (38) можна одержувати, наприклад, за нижчеповеденою схемою реакції 13.

Схема реакції 13



де X та X<sup>1</sup> визначені вище, R<sup>D</sup> та R<sup>E</sup> кожний являють собою тетрагідропіранильну групу, три(нижчоалкіл)сильну групу, нижчу алканойльну

групу, яка може мати у фенільному кільці нижчі алкоксигрупи у ролі замісників;  $R^F$  - заміщена або незаміщена ариалалкільна група, алкільна група, заміщена або незаміщена ариалалкоксилалкільна група або заміщена або незаміщена гетероциклічна алкільна група,  $R^G$  - 3,4-дігідро-2Н-піран або  $R^1X^1$  ( $X^1$  визначено вище,  $R^1$  - три(нижчоалкіл)силільна група, нижча алканоїльна 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 алканоїльна група - це алканоїльна 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 алканоїльна 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 провадити за умов, подібних до реакції сполуки (40a) зі сполукою (32) за вищенаведеною схемою реакції 14.

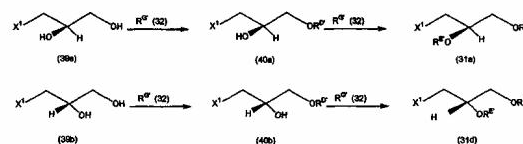
Реакцію одержання сполуки (35) зі сполуки (34), реакцію одержання сполуки (35a) зі сполуки (34a), реакцію одержання сполуки (36) зі сполуки (35), реакцію одержання сполуки (36a) зі сполуки (35a), реакцію сполуки (36) зі сполукою (37) та реакцію сполуки (36a) зі сполукою (37) можна провадити за способом, описаним у [WO97/01562 (японська патентна публікація Hei 11-508270)].

Серед сполук (33a), (33b), (33c), (33d), (34) та (34a) ті похідні 4-нітроїмідазолу, де X - атом бром

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 вищенаведеною 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 провадити у придатному розчиннику, коли  $R^G$  є 3,4-дігідро-2Н-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 провадити цю реакцію з додаванням каталізатора, наприклад, мінеральної кислоти (соляної, сірчаної тощо), органічної кислоти (піридині-р-толуолсульфонові та подібних). Якщо  $R^G$  -  $R^1X^1$ , то реакцію можна провадити 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.

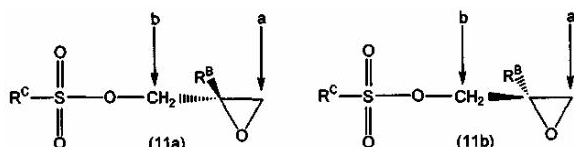
Сполуки 1-заміщеного-4-імідазолу загальної формули (1) за винаходом легко утворюють солі з відомими фармакологічно прийнятними кислотами. Це неорганічні кислоти (сірчана, азотна, соляна, фосфорна, бромистоводнева

тощо), органічні кислоти (оцтова, р-толуолсульфонова, метансульфонова, етансульфонова, 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 чистотою та високим виходом за одну стадію.



де  $R^B$  та  $R^C$  визначені вище.

Згідно з винаходом цільові сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2a) за винаходом можна одержувати, міняючи 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 умов.

Приклади

Далі винахід пояснюється кількома прикладами здійснення.

Посилальний приклад 1

Одержання 2,5-дібром-4-нітроімідазолу

До суспензії 25г 4-нітроімідазолу та 40,87г бікарбонату натрію у 100 мл води додають по краплях 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 краплях концентровану соляну кислоту при температурі нижче 10°C до pH 1, 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 сирі 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-метилгліцид-4-нітробензолсульфонату

До охолодженого до -10°C розчину 83,0г β-металілового спирту, 16,19г діізопропіл-D-(-)-тартрата та 41,5г молекулярного сита 4A у 830мл толуолу додають 17,0мл тетраізопропоксида 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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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: 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-метилгліциділ-4-нітробензолсульфонату

До охолодженого до  $-10^{\circ}\text{C}$  розчину 10,0г  $\beta$ -металілового спирту, 1,95г діізопропил-L-(-)-тартрату та 5,13г молекулярного сита 3А у 100мл толуолу додають 2,0мл тетраізопропоксиду титану, реакційну суміш охолоджують до  $-10^{\circ}\text{C}$  та перемішують 30 хвилин при  $-10^{\circ}\text{C}$  і додають по краплинах 49,6мл 80% гідропероксиду кумолу при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $-2^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують 18 годин при  $-5^{\circ}\text{C}$ , після чого відновлюють залишок гідропероксиду кумолу, додаючи по краплинах 18,1мл триметилфосфіту при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $-2^{\circ}\text{C}$ . 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 80 мл толуолу при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $-2^{\circ}\text{C}$  і перемішують при  $-5^{\circ}\text{C}$  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 пониженням тиском, одержуючи 101,1г коричневої олії.

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

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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: 97,0% білизни.

Оптична чистота визначається вискоефективною 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  $\beta$ -металілового спирту, 3,89г діізопропил-L-(+)-тартрату та 10,0г молекулярного сита 4А у 200мл толуолу додають по краплинах 4,07мл тетраізопропоксиду титану, реакційну суміш охолоджують до  $-5^{\circ}\text{C}$  та перемішують 30 хвилин при  $-5^{\circ}\text{C}$  і додають по краплинах 49,6мл 80% гідропероксиду кумолу при температурі від  $-13^{\circ}\text{C}$  до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують 3,5 години при  $-10^{\circ}\text{C}$ , після чого відновлюють залишок гідропероксиду кумолу, додаючи по краплинах 18,1мл триметилфосфіту при температурі від  $-15^{\circ}\text{C}$  до  $-5^{\circ}\text{C}$ . 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  $-15^{\circ}\text{C}$  до  $-5^{\circ}\text{C}$  і перемішують при  $-10^{\circ}\text{C}$  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 пониженням 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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ч. на млн.): 1,38 (3H, s), 2,67 (1H, d, J=4,8Гц), 2,73 (1H, d, J=4,8Гц), 4,05 (1H, d, J=11,0Гц), 4,28 (1H, d, J=11,0Гц), 7,81 (1H, d, J=8,2Гц), 8,26 (1H, ddd, J=7,8, 1,8, 1,0Гц), 8,53 (1H, ddd, J=8,2, 2,1, 1,0Гц), 8,78 (1H, dd, J=2,1, 1,8Гц). Оптична чистота: 92,6% білизни.

Оптична чистота визначається вискоефективною 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-метоксіметил-4-нітроімідазолу

Суспензію 17,15г 2,5-дібром-1-метоксіметил-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 пониженням тиском, одержуючи 11,17г (вихід 86,8%) 2-бром-1-метоксіметил-4-нітроімідазолу у вигляді білого порошку.

El (m/z) M<sup>+</sup>: 235,237

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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-метоксіметил-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  $50^{\circ}\text{C}$  під пониженням тиском 24 години, одержуючи 6,0г (вихід 66%) білого порошку 2-бром-4-нітроімідазолу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ч. на млн.): 8,42 (s, 1H), 14,10 (bs, 1H).

Приклад 3

Синтез 2-бром-4-нітроімідазолу

До суспензії 638мг тетра-п-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 (проявник етилацетат), одержуючи 44,9г (вихід 71%) білого порошку 2-бром-4-нітроімідазолу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (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 пониженням 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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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% білизна.

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.

#### 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 пониженням 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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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% білизна.

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 пониженням тиском та концентрують фільтрат під пониженням 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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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% білизна.

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 коричневатого 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 діізопропилетеру, одержуючи 25,54г (вихід 64,1%) жовтавих кристалів (R)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу.

Точка топлення 65,5-67°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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 високоєфективною рідиною 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-трифторметоксифеніл)піперазин-1-іл]пропан-2-олу

Суміш 2,50г (11,5м молів) (R)-2-хлор-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу, одержаного за прикладом 7, та 3,11г (12,6м молів) 4-(4-трифторметоксифеніл)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 пониженим тиском і одержують 5,55г (вихід 100%) жовтавої олії (S)-1-(2-хлор-4-нітроімідазол-1-іл)-2-метил-3-[3-(4-трифторметоксифеніл) піперазин-1-іл]пропан-2-олу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-трифторметоксифеніл)піперазин-1-ілметил]-2-метил-6-нітро-2,3-дигідроімідазо[2.1-b]оксазолу

На крижаній бані до розчину 5,85г (12,61м молів) (S)-1-(2-хлор-4-нітроімідазол-1-іл)-2-метил-3-[3-(4-трифторметоксифеніл)піперазин-1-іл]пропан-2-олу, одержаного у посилальному прикладі 6, у 150мл ТГФ додають 0,76г (18,92м моля) підриду натрію й нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником 6 годин. Реакційну суміш концентрують під пониженим тиском, охолоджують на крижаній бані, додають воду та етилацетат, осад відфільтровують, очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент n-гексан:етилацетат 1:1),

перекристалізують з ізопропанолу й одержують 2,58г (вихід 48%) жовтавого твердого (S)-2-[4-(4-трифторметоксифеніл)піперазин-1-ілметил]-2-метил-6-нітро-2,3-дигідроімідазо[2.1-b]оксазолу.

Оптична чистота: 99,8% білизни.

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>=8,80° (с: 1,000, CHCl<sub>3</sub>)

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-трифторметоксифеніл)піперазин-1-ілметил]-2-метил-6-нітро-2,3-дигідроімідазо[2.1-b]оксазолу, одержаного 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<sup>6</sup> КУО/мл. 5мл 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-(діетоксиметил)імідазолу

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

Точка кипіння 106-108°C (при 1торр).

Посилальний приклад 9

Одержання 2-хлорімідазолу

50,0г N-(діетоксиметил)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 аз у 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ (ч. на млн.): 10,64 (1H, bs), 7,05 (1H, s).

Посилальний приклад 10

Одержання 2-хлор-4,5-дйодімідазолу

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-дйодімідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ч. на млн.): 13,61 (1H, bs).

<sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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%) кричнучоватого твердого 2-хлор-4-йодімідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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 pH до 3, відфільтровують осад та сушать, одержуючи 222мг (вихід 81,2%) жовтого твердого 2-хлор-5-йод-4-нітроімідазолу.

El (m/z) M<sup>+</sup> 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 діетилетером, сушать і одержують 9,5г (вихід 86%) жовтого порошку 2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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-п-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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-п-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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-п-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 п-гексан:етилацетат 13:7), одержуючи 506мг (вихід 85%) жовтого порошку 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)імідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-оксіранілметил)-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу

До розчину 500мг 2-(4-нітрофенілтіо)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-оксіранілметил-(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-оксіранілметил)-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-нітрофенілтіо)імідазолу

До суспензії 500мг 2-(4-нітрофенілтіо)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-нітрофенілтіо)імідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

Розчин 100мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)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 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-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) 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-(2-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

Розчин 50мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)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 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-(2-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-нітрофенілтіо)-4-нітроімідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

Розчин 55мг (R)-2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-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 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-нітрофенілтіо)-4-нітроімідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метилпропіл}піперазин-1-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-гідроксі-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-пропенілпіперазин-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 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 45мг (вихід 67%) жовтавого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-2-метил пропил} піперазин-1-карбоксилату

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-пропеніл-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дигідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилат (7мг, вихід 14%).

Посилальний приклад 25

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

До розчину 100мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-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 силикагелем (елюент діхлоретан:етилацетат 9:1) та колонковою хроматографією із силикагелем (елюент діхлорметан:етилацетат:метанол 20:20:1), одержуючи 40мг (вихід 54%) жовтого аморфного 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дигідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 26

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

До розчину 89мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-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-пропеніл-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дигідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 27

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

До розчину 89мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-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-пропеніл-(S)-4-(2-метил-6-нітро-2,3-дигідроімідазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 28

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

До розчину 45мг 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропеніл-(S)-4-{3-[4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазол-1-іл]-2-гідроксі-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-дігідроксидіазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату.

Посилальний приклад 29

Одержання (R)-2-метил-6-нітро-2-{4-[4-(4-трифторметоксифенокі)піперидин-1-іл]феноксиметил}-2,3-дігідроксидіазо[2,1-b]оксазолу 693мг

4-[4-(4-трифторметоксифенокі)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-(4-трифторметоксифенокі)піперидин-1-іл]феноксиметил}-2,3-дігідроксидіазо[2,1-b]оксазолу.

Посилальний приклад 30

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

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-пропенил-(S)-4-(2-метил-6-2,3-дігідроксидіазо[2,1-b]оксазол-2-іл-метил)піперазин-1-карбоксилату

3,5г 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил-(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-пропенил-(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-бутилметилсиланилокі)-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-бутилметилсиланилокі)-3-хлорпропан-2-олу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-бутилметилсиланилокі)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілокі)пропану

11,19г (R)-(-)-1-(трет-бутилметилсиланилокі)-3-хлорпропан-2-олу, одержаного у посилальному прикладі 31, розчиняють у 20мл діхлорметану, додають 5,87мл 3,4-дігідроксидіазо-2H-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-бутилметилсиланилокі)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілокі)пропану.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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)-тетрагідропіранілокі-6-нітро-2H-3,4-дігідроксидіазо[2,1-b]імідазопірану

До розчину 8,51г 2-бром-1-[3-гідроксі-2-(тетрагідропіран-2-ілокі)пропіл]-4-нітро-1H-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 з діхлорметану та дізопропилетеру й одержують 3,3г (вихід 50%) білого порошку (3R)-тетрагідропіранилоксі-6-нітро-2H-3,4-дігідро[2,1-b]імідазопірану.

#### Приклад 8

##### Одержання 2-хлор-4-нітроімідазолу

398мг нітронітетрафторборату розчиняють у 5мл нітрометану, додають 205мг 2-хлор-імідазолу, реакційну суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Суміш нейтралізують водним розчином бікарбонату натрію, знову роблять кислою додаванням 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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/см<sup>2</sup> в апараті відновлення Перла, одержуючи 246мг (вихід 83,4%) безбарвного твердого 2-хлор-4-нітроімідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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- n-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 n-гексан:етилацетат 3:1), одержуючи 107мг (вихід 72,5%) 2-хлор-4-нітроімідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 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 силикагелем (елюент п-гексан:етилацетат 13:7-11:9), одержуючи 456мг (вихід 74%) жовтавого порошку (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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-оксіранілметил)-4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу

100мг 4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу та суспензію 119мг 2-метил-2-оксіранілметил-(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 силикагелем (елюент п-гексан:етилацетат 11:9-1:1), одержуючи 102мг (вихід 79%) жовтого порошку (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітро-2-(2-нітрофенілтіо)імідазолу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу

113мг 2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-4-нітроімідазолу та суспензію 119мг 2-метил-2-оксіранілметил-(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 силикагелем (елюент: п-гексан/етилацетат 11:9-1:1), одержуючи 85мг (вихід 61%) жовтого порошку (R)-2-(2-хлор-6-нітрофенілтіо)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу

До розчину 100мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-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. Суміш обробляють базовою колонковою хроматографією (елюент діхлорметан), а одержаний продукт очищують базовою колонковою хроматографією із силикагелем (елюент п-гексан:етилацетат 1:1), одержуючи 85мг (вихід 77%) білого порошку (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (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-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу

200мг 4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу та суспензію 183мг 2-метил-2-оксіранілметил-(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 силикагелем (елюент п-гексан:етилацетат 11:9-1:1), одержуючи 76мг (вихід 31%) білого порошку (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітробензолсульфоніл)імідазолу.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу

До розчину 200мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу та 230мг тетра-п-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-оксіранілметил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-оксіранілметил)-2-метилтіо-4-нітроімідазолу

До розчину 128мг (R)-1-(2-метил-2-оксіранілметил)-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-оксіранілметил)-2-метилтіо-4-нітроімідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-(ціанетил)-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 гідроксиду 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-ціанетил)-5-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу та 29мг (вихід 10%) фіалкової олії 1-(2-ціанетил)-4-нітро-2-(4-нітрофенілтіо)імідазолу.

(1) 5-нітросполука: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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: <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-ціанетил)-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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) 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-ціанетил)-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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) 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-оксіранілметил)-4-нітроімідазолу

Суспензію 100г 2-бром-4-нітроімідазолу, 142,4г 2-метил-2-оксіранілметил--(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 пониженням тиском фільтрат концентрують 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.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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 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 28

Одержання 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілоксі)-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропил]-4-нітроїмідазолу

7,63г 2-бром-4-нітроїмідазолу та 12г 1-(трет-бутилдіметилсиланілоксі)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропану розчиняють у 80мл *N,N*-діметилформаміду, додають 6,6г карбонату калію та 6,3г йодиду натрію 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 діхлорметан:етилацетат 100:1), одержуючи 12,69г (вихід 68,7%) 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілоксі)-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропил]-4-нітроїмідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

El (m/z) M<sup>+</sup>=464

Приклад 29

Одержання 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілоксі)-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропил]-4-нітроїмідазолу

7,63г 2-бром-4-нітроїмідазолу та 12г 1-(трет-бутилдіметилсиланілоксі)-3-хлор-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропану розчиняють у 80мл *N,N*-діметилформаміду, додають 6,6г карбонату калію та 6,3г йодиду натрію 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 діхлорметан:етилацетат 100:1), одержуючи 12,69г (вихід 68,7%) 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілоксі)-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропил]-4-нітроїмідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

El (m/z) M<sup>+</sup>=464

Приклад 29

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

До розчину 12,7г 2-бром-1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілоксі)-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)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 діхлорметан:етилацетат 10:1), одержуючи 8,51г (вихід 89%) безбарвного рідкого 2-бром-1-[3-гідроксі-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропил]-4-нітроїмідазолу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).

El (m/z) M<sup>+</sup>=350

Приклад 30

Одержання 1-[3-(трет-бутилдіметилсиланілоксі)-2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)пропил]-2-хлор-4-нітроїмідазолу

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

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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-ілоксі)пропил]-4-нітроїмідазолу

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

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 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).