

RU 2540860 C2



(19) RU (11) 2 540 860⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012107180/04, 30.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.07.2009 US 61/230,422

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2013 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 10.02.2015 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 1 678 185 B1, 08.10.2008. EP 1 555 267 A1, 20.07.2005. Hirofumi Saaki, et al: “; Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles”; J.Med.Chem., 2006, 49, pp.7854-7860 . SU 1271861 A1, 23.11.1986

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.02.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/043908 (30.07.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/014776 (03.02.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.
3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ТОМПСОН Эндрю М. (NZ),
ДЕННИ Уилльям Александр (NZ),
БЛЕЙЗЕР Эдриан (NZ),
МА Женкун (US)

(73) Патентообладатель(и):
ГЛОУБАЛ ЭЛАЕНС ФОР ТБ ДРАГ
ДИВЕЛОПМЕНТ (US)

R U 2 5 4 0 8 6 0 C 2

(54) НИТРОИМИДАЗООКСАЗИНОВЫЕ И НИТРОИМИДАЗООКСАЗОЛЬНЫЕ АНАЛОГИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

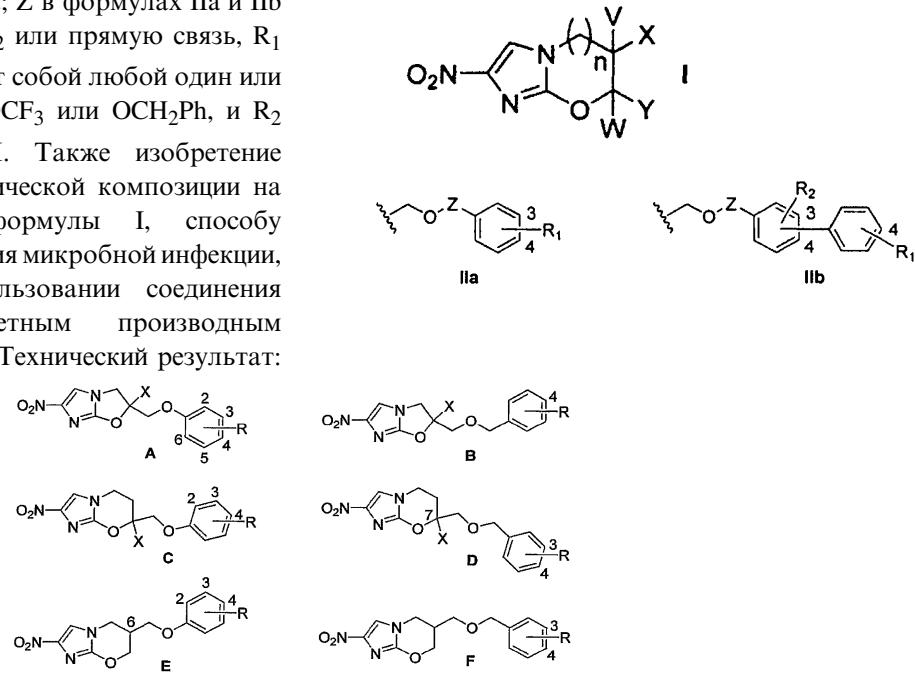
(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к производным нитроимидазооксазина общей формулы I, где n равно 1, V и W независимо представляют собой H или CH_3 , и один из X или Y представляет собой H, и другой представляет собой одну из формул IIa или IIb, где формула IIa включает единственное кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее в качестве заместителей как R₂, так и концевое кольцо, отмеченное в положении 4 и содержащее R₁ в качестве заместителя, где единственное кольцо формулы IIa и первое кольцо и концевое кольцо формулы IIb включают C, CH или N в

4 и содержащее R₁ в качестве заместителя, и формула IIb включает первое кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее в качестве заместителей как R₂, так и концевое кольцо, отмеченное в положении 4 и содержащее R₁ в качестве заместителя, где единственное кольцо формулы IIa и первое кольцо и концевое кольцо формулы IIb включают C, CH или N в

каждом положении в кольце, где единственное кольцо формулы Ia и первое кольцо и концевое кольцо формулы IIb независимо содержат не более двух атомов азота; Z в формулах Ia и IIb представляет собой CH_2 или прямую связь, R_1 независимо представляет собой любой один или два из H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 или OCH_2Ph , и R_2 представляет собой H. Также изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединения формулы I, способу предупреждения и лечения микробной инфекции, основанному на использовании соединения формулы I, конкретным производным нитроимидазооксазина. Технический результат:

получены новые соединения, обладающие полезной биологической активностью. 4 н. и 3 з.п. ф-лы, 21 ил., 3 табл.



ФИГ.2



(51) Int. Cl.
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012107180/04, 30.07.2010

(24) Effective date for property rights:
30.07.2010

Priority:

(30) Convention priority:
31.07.2009 US 61/230,422

(43) Application published: 10.09.2013 Bull. № 25

(45) Date of publication: 10.02.2015 Bull. № 4

(85) Commencement of national phase: 29.02.2012

(86) PCT application:
US 2010/043908 (30.07.2010)(87) PCT publication:
WO 2011/014776 (03.02.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij Partnery"

(72) Inventor(s):

TOMPSON Ehndrju M. (NZ),
DENNI Uill'jam Aleksandr (NZ),
BLEJZER Ehdrian (NZ),
MA Zhenkun (US)

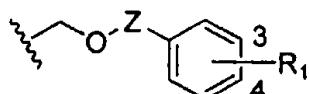
(73) Proprietor(s):

GLOUBAL EhLAENS FOR TB DRAG
DIVELOPMENT (US)R U
2 5 4 0 8 6 0
C 2C 2
2 5 4 0 8 6 0

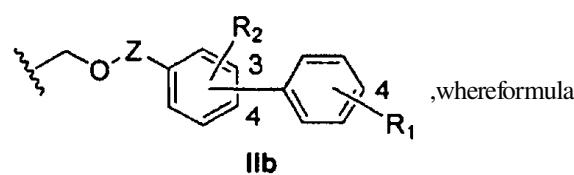
(54) NITROIMIDAZOOXAZINE AND NITROIMIDAZOOXAZOLE ANALOGUES AND USE THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry and specifically to nitroimidazooxazine derivatives of general formula I, where n equals 1, V and W independently denote H or CH₃, and one of X and Y is H and the other is one of the formulae

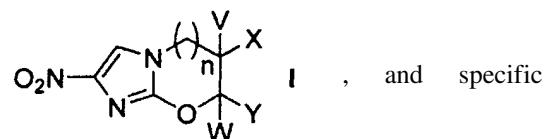
and

IIa

, where formula

IIbIIa includes a single ring labelled at position 3 and position 4 and containing R₁ as a substitute, and formula IIb includes a first ring labelled at position 3 and

position 4 and containing as substitutes both R₂ and a terminal ring, labelled at position 4 and containing R₁ as a substitute, where the single ring of formula IIa and the first ring and the terminal ring of formula IIb include C, CH, or N at each ring position, where the single ring of formula IIa and the first ring and the terminal ring of formula IIb independently contain no more than two nitrogen atoms; Z in formulae IIa and IIb is CH₂ or a direct bond, R₁ is independently any one or two of H, F, Cl, CF₃, OCF₃ or OCH₂Ph, and R₂ is H. The invention also relates to a pharmaceutical composition based on the compound of formula I, a method of preventing and treating a microbial infection based on use of the compound of formula

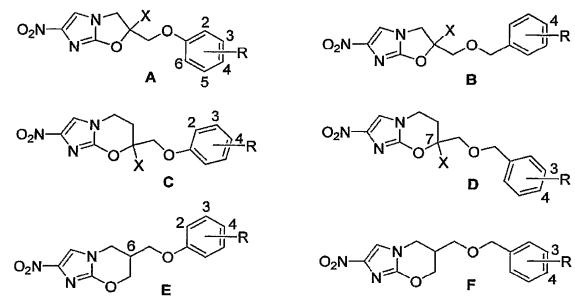


R U 2 5 4 0 8 6 0 C 2

nitroimidazooxazine derivatives.

EFFECT: obtaining novel compounds with useful biological activity.

7 cl, 21 dwg, 3 tbl



ФИГ.2

R U 2 5 4 0 8 6 0 C 2

Предшествующий уровень техники

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании временной патентной заявки США, серийный номер 61/230422, озаглавленной "Нитроимидазооксазиновые и нитроимидазооксазольные аналоги и их применения", поданной 31 июля 2009 года, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0002] Настоящее изобретение относится к нитроимидазооксазиновым и нитроимидазооксазольным аналогам, к их получению и к их применению в качестве лекарственных средств, эффективных против *Mycobacterium tuberculosis*, и в качестве антипротозойных средств, либо отдельно, либо в комбинации с другими лечениими.

[0003] Туберкулез остается основной инфекцией, являющейся причиной смертности, распространенной по всему миру (согласно оценкам, смертность составила 1,3 миллиона в 2008 году), при этом в последнее время эта инфекция активизировалась, что относят за счет повышенной восприимчивости ВИЧ пациентов, а также за счет роста числа случаев возникновения штаммов с множественной лекарственной резистентностью и возникновения штаммов с сильной лекарственной резистентностью. Существующая в настоящее время лекарственная терапия для лечения туберкулеза является длительной и комплексной и включает сочетания нескольких лекарственных средств (обычно исониазида, рифампина, пиразинамида и этамбутола), вводимых ежедневно на протяжении более 6 месяцев. Кроме того, эти лекарственные средства относительно неэффективны против персистентной формы заболевания, которая, как предполагают, возникает в значительной части случаев (Ferrara et al., 2006). Лекарственные средства второй очереди, используемые в длительных комбинированных терапиях для лечения полилекарственно-резистентных заболеваний (обычно более 2 лет), в большинстве случаев обладают пониженной активностью или более высокой токсичностью по сравнению с существующими первоочередными средствами. Часто лечение является неполным, что приводит к большому числу рецидивов и повышенной лекарственной резистентности, что подчеркивает настоятельную необходимость в новых, более эффективных лекарственных средствах.

[0004] Болезнь Шагаса поражает около 9 миллионов людей, преимущественно в Южной Америке, и приводит к около 14000 случаям смертности ежегодно. Причиной, вызывающей эту болезнь, является протозойный паразит *Trypanosoma cruzi*, который передается человеку кровососущими насекомыми. Два существующих в настоящее время лекарственных средства для лечения, нифуртимокс и бензнидазол, демонстрируют эффективность, которая ограничивается острой фазой заболевания и только некоторыми патогенными штаммами. Эти лекарственные средства также имеют серьезные побочные эффекты, и это, вместе с необходимым длительным и дорогим лечением, приводит к тому, что пациенты неадекватно поддаются лечению, а также к развитию лекарственной резистентности (Cavalli et al., 2009).

[0005] Лейшманиозы поражают почти 12 миллионов людей примерно в 90 странах и приводят к около 51000 случаям смертности ежегодно. Они особенно распространены на Индийском субконтиненте и в восточной Африке, где паразит *Leishmania donovani* является причиной этого заболевания. Этот паразит передается человеку через укус самок москитов, и он является ответственным за наиболее тяжелую форму, висцеральный лейшманиоз (кала-азар), который вызывает хроническое заболевание печени и селезенки и является гибельным, если его не лечить при помощи химиотерапии. Первоочередное лечение включает препараты на основе сурьмы меглумин антимонат (глюкантим) и стибоглюконата натрия (пентостам), открытые более чем 50 лет назад, которые имеют

тяжелые нежелательные побочные эффекты. Их введение в низких дозах в течение длительного периода времени привело к увеличивающемуся числу случаев лекарственной резистентности, такой, что их больше нельзя использовать в Индии (Cavalli et al., 2009). Средства второй очереди имеют такие же проблемы токсичности, что говорит о действительной необходимости в более безопасных, более эффективных лечениях.

[0006] Поэтому крайне желательно обеспечить новые нитроимидазоксазиновые и нитроимидазоксазольные аналоги с неожиданно высокой активностью как против аэробных (реплицирующих), так и гипоксических (латентных или персистентных) культур *Mycobacterium tuberculosis* для применения в качестве противотуберкулезных лекарственных средств, и/или с неожиданно высокой активностью против *Trypanosoma cruzi* или *Leishmania donovani* для применения в качестве антипротозойных средств, и для лечения других микробных инфекций.

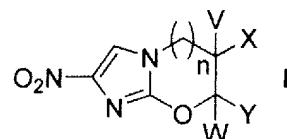
Краткое описание изобретения

[0007] Настоящее изобретение относится к нитроимидазооксазиновым и

15 нитроимидазооксазольным аналогам, к способам их получения и к применению таких соединений в качестве средств для лечения *Mycobacterium tuberculosis*, для применения в качестве противотуберкулезных лекарственных средств, для применения в качестве анти-протозойных средств с неожиданно высокой активностью против *Trypanosoma cruzi* или *Leishmania donovani* и для лечения других микробных инфекций.

[0008] Тот факт, что нитроимидазооксазин РА-824 был недавно введен в стадию клинических испытаний, является очень важным, поскольку это соединение демонстрирует хорошую *in vitro* и *in vivo* активность против *Mycobacterium tuberculosis*, как в активной, так и в персистентной формах (Tyagi et al., 2005). Родственный 2-нитроимидазо[2,1-b]оксазол, OPC-67683, также находится в стадии клинических испытаний (Sasaki et al., 2006). Структуры этих соединений представлены на фиг.1. Не желая быть связанными теорией, предполагают, что механизм действия РА-824 включает высвобождение оксида азота (Singh et al., 2008), после восстановительной стадии, в способе, зависимом от бактериальной глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы (FGD1) и ее кофактора F420 (Stover et al., 2000). Исследования с использованием микроматрицы на 30 мутантных штаммах дикого типа, как для FGD1, так и F420, показали, что 151-аминокислотный (17,37 кДа) белок с неизвестной функцией, Rv3547, по-видимому, является критическим для этой активации (Manjunatha et al., 2006). Осуществленные недавно механистические исследования восстановительной химии РА-824 подтверждают такую точку зрения (Anderson et al., 2008). Нитроимидазооксазиновые аналоги и 35 нитроимидазооксазольные аналоги и их применение при туберкулезе были описаны ранее (патенты США 5668127 и 6087358; Jiricek et al., WO 2007075872A2; Li et al., 2008; Kim et al., 2009; Nagarajan et al., 1989; Ashtekar et al., 1993; Sasaki et al., 2006; Matsumoto et al., 2006; Tsubochi et al., WO 2005042542A1 и WO 2004033463 A1; JP 2005330266A; EP 1555267A1).

[0009] В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, имеющему общую структурную формулу I:

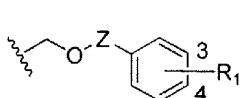


где n равно 0 или 1,

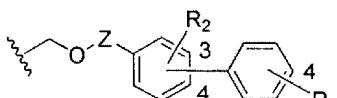
V и W независимо представляют собой H или CH₃, и

один из X или Y представляет собой H, и другой представляет собой одну из формул

Па или Пб, где формулы Па и Пб имеют общие структуры:



IIa



IIb

5

где формула Пб включает первое кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее в качестве заместителей как R₂, так и концевое кольцо, отмеченное в положении 4 и содержащее R₁ в качестве заместителя,

10 Z в формулах Па и Пб представляет собой CH₂ или прямую связь, и

R₁ и R₂ каждый представляет собой любой один или два из H, F, Cl, I, CN, CF₃, OCF₃, OCH₃, OCH₂Ph, аза (-CH= заменена группой -N=) или диаза (-CH=CH- заменена группой -N=N-, -CH=CH-CH= заменена группой -N=CH-N=, или -CH=CH-CH=CH- заменена группой -N=CH-CH=N-) в любом из доступных положений в кольце;

15

при условии, что, когда n равно 0, V, W и X, все представляют собой H, и Y представляет собой формулу Па, где Z представляет собой либо CH₂, либо прямую связь, тогда R₁ не является H;

20

и при условии, что, когда n равно 0, V и X оба представляют собой H, W представляет собой CH₃, и Y представляет собой формулу Па, где Z представляет собой прямую связь, тогда R₁ не является H, 4-Cl, 4-I, 4-CF₃, 4-OCH₃ или 4-OCF₃;

25

и при условии, что, когда n равно 0, V и X, оба представляют собой H, W представляет собой CH₃, и Y представляет собой формулу Пб, где Z представляет собой прямую связь, концевое кольцо расположено в положении 4 на первом кольце, и R₂ представляет собой H, тогда R₁ не является H или 4-аза.

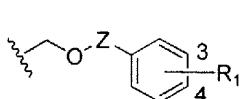
30

[0010] Более предпочтительный подкласс соединений включает соединения, имеющие общую структурную формулу I, как определено выше, где:

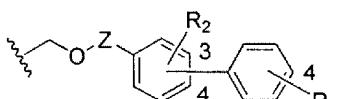
n равно 0 или 1,

V и W независимо представляют собой H или CH₃, и

один из X или Y представляет собой H, и другой представляет собой одну из формул Па или Пб, где формулы Па и Пб имеют общие структуры:



IIa



IIb

35

где формула Пб включает первое кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее в качестве заместителей как R₂, так и концевое кольцо, отмеченное в положении 4 и содержащее R₁ в качестве заместителя,

40

Z в формулах Па и Пб представляет собой CH₂ или прямую связь,

R₁ представляет собой 4-F, 4-CN, 4-I, 4-CF₃, 3-OCF₃, 4-OCF₃, 4-OCH₂Ph или 3-аза-4-

OMe, и

R₂ представляет собой H, аза (-CH= заменена группой -N=) или диаза (-CH=CH-

45

заменена группой -N=N-, -CH=CH-CH= заменена группой -N=CH-N=, или -CH=CH-CH=CH- заменена группой -N=CH-CH=N-) в любом из доступных положений в кольце;

при условии, что, когда n равно 0, V, W и X все представляют собой H, и Y представляет собой формулу Па, где Z представляет собой либо CH₂, либо прямую

связь, тогда R_1 не является H;

и при условии, что, когда n равно 0, V и X оба представляют собой H, W представляет собой CH_3 , и Y представляет собой формулу IIa, где Z представляет собой прямую связь, тогда R_1 не является H, 4-Cl, 4-I, 4- CF_3 , 4- OCH_3 или 4- OCF_3 ;

и при условии, что, когда n равно 0, V и X оба представляют собой H, W представляет собой CH_3 , и Y представляет собой формулу IIb, где Z представляет собой прямую связь, концевое кольцо расположено в положении 4 на первом кольце, и R_2 представляет собой H, тогда R_1 не является H или 4-аза.

[0011] Эти соединения, а также их смеси, изомеры, физиологически функциональные солевые производные и пролекарства являются полезными для предупреждения или лечения *Mycobacterium tuberculosis*, для применения в качестве противотуберкулезных лекарственных средств, для применения в качестве антипротозойных средств с неожиданно высокой активностью против *Trypanosoma cruzi* или *Leishmania donovani* и для лечения других микробных инфекций.

Краткое описание чертежей

[0012] На фиг.1 представлены структуры соединений PA-824 и OPC-67683;

[0013] на фиг.2 представлены общие структуры репрезентативных соединений, указанных в таблице 1;

[0014] на фиг.3 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0015] на фиг.4 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0016] на фиг.5 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0017] на фиг.6 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0018] на фиг.7 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0019] на фиг.8 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0020] на фиг.9 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0021] на фиг.10 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0022] на фиг.11 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0023] на фиг.12 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0024] на фиг.13 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0025] на фиг.14 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0026] на фиг.15 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0027] на фиг.16 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных соединений;

[0028] на фиг.17 представлена общая схема синтеза для получения репрезентативных

соединений;

[0029] на фиг.18 представлена структура репрезентативных соединений 1-20, указанных в таблице 1 и примерах 1-3;

[0030] на фиг.19 представлены структуры репрезентативных соединений 21-38,

указанных в таблице 1 и примерах 1-3;

[0031] на фиг.20 представлены структуры репрезентативных соединений 39-58, указанных в таблице 1 и примерах 1-3; и

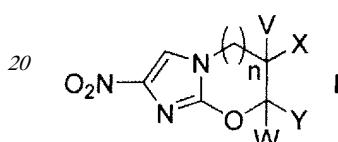
[0032] на фиг.21 представлены структуры репрезентативных соединений 59-75, указанных в таблице 1 и примерах 1-3.

10 Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

[0033] Настоящее изобретение относится к нитроимидазооксазиновым и

нитроимидазооксазольным аналогам, к способам их получения и к применению соединений для предупреждения или лечения *Mycobacterium tuberculosis*, для применения в качестве противотуберкулезных лекарственных средств, для применения в качестве антипротозойных средств с неожиданно высокой активностью против *Trypanosoma cruzi* или *Leishmania donovani* и для лечения других микробных инфекций.

[0034] В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, имеющему общую структурную формулу I:



где n равно 0 или 1,

V и W независимо представляют собой H или CH₃, и

один из X или Y представляет собой H , и другой представляет собой одну из формул \tilde{A} или \tilde{B} , где формулы \tilde{A} и \tilde{B} имеют общие структуры:



где формула IIb включает первое кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее в качестве заместителей как R_2 , так и концевое кольцо, отмеченное в положении 4 и содержащее R_1 в качестве заместителя,

З в формуле Іа и Ів представляет собой CH_2 или прямую связь, и

35 R_1 и R_2 каждый представляет собой любой один или два из H, F, Cl, I, CN, CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , OCH_2Ph , аза (-CH= заменена группой -N=) или диаза (-CH=CH- заменена группой -N=N-, -CH=CH-CH= заменена группой N=CH-N=, или -CH=CH-CH=CH- заменена группой -N=CH-CH=N-) в любом из доступных положений в кольце;

40 при условии, что, когда n равно 0, V , W и X все представляют собой H , и Y представляет собой формулу Pa , где Z представляет собой либо CH_2 , либо прямую связь, тогда R_1 не является H ;

и при условии, что, когда n равно 0, V и X оба представляют собой H, W представляет собой CH_3 , и Y представляет собой формулу IIa, где Z представляет собой прямую связь, тогда R_1 не является H, 4-Cl, 4-I, 4- CF_3 , 4- OCH_3 или 4- OCF_3 ;

и при условии, что, когда n равно 0, V и X оба представляют собой H , W представляет собой CH_3 , и Y представляет собой формулу Pb , где Z представляет собой прямую

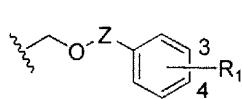
связь, концевое кольцо расположено в положении 4 на первом кольце, и R₂ представляет собой H, тогда R₁ не является H или 4-аза.

[0035] Более предпочтительный подкласс соединений включает соединения, имеющие общую структурную формулу I, как определено выше, где:

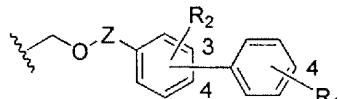
5 п равно 0 или 1,

V и W независимо представляют собой H или CH₃, и

один из X или Y представляет собой H, и другой представляет собой одну из формул IIa или IIb, где формулы IIa и IIb имеют общие структуры:



IIa



IIb

где формула IIb включает первое кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее в качестве заместителей как R₂, так и концевое кольцо, отмеченное в положении 4 и содержащее R₁ в качестве заместителя,

Z в формулах IIa и IIb представляет собой CH₂ или прямую связь,

R₁ представляет собой 4-F, 4-CN, 4-I, 4-CF₃, 3-OCF₃, 4-OCF₃, 4-OCH₂Ph или 3-аза-4-

20 OMe, и

R₂ представляет собой H, аза (-CH= заменена группой -N=) или диаза (-CH=CH- заменена группой -N=N-, -CH=CH-CH= заменена группой -N=CH-N=, или -CH=CH-CH= CH- заменена группой -N=CH-CH=N-) в любом из доступных положений в кольце;

при условии, что, когда п равно 0, V, W и X все представляют собой H, и Y

25 представляет собой формулу IIa, где Z представляет собой либо CH₂ или прямую связь, тогда R₁ не является H;

и при условии, что, когда п равно 0, V и X оба представляют собой H, W представляет собой CH₃, и Y представляет собой формулу IIb, где Z представляет собой прямую связь, тогда R₁ не является H, 4-Cl, 4-I, 4-CF₃, 4-OCH₃ или 4-OCF₃;

30 и при условии, что, когда п равно 0, V и X оба представляют собой H, W представляет собой CH₃, и Y представляет собой формулу IIb, где Z представляет собой прямую связь, концевое кольцо расположено в положении 4 на первом кольце, и R₂ представляет собой H, тогда R₁ не является H или 4-аза.

35 [0036] Наиболее предпочтительными из соединений формулы I являются следующие:

А. 6-нитро-2-{{4-(трифторметокси)фенокси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 1 таблицы 1 и фиг.18);

Б. 2-{{4-(бензилокси)фенокси}метил}-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 2 таблицы 1 и фиг.18);

40 С. 2-{{(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси}метил}-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 3 таблицы 1 и фиг.18);

Д. 6-нитро-2-{{4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 4 таблицы 1 и фиг.18);

45 Е. 6-нитро-2-{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 5 таблицы 1 и фиг.18);

Ф. 6-нитро-2-{{5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил}окси}метил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 6 таблицы 1 и фиг.18);

Г. 2-{{4-(бензилокси)фенокси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]

оксазол (соединение 7 таблицы 1 и фиг.18);

Н. 2-{{4-(6-метокси-3-пиридинил)фенокси]метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 8 таблицы 1 и фиг.18);

І. 4'-[(2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол-2-ил)метокси][1,1'-

5 бифенил]-4-карбонитрил (соединение 9 таблицы 1 и фиг.18);

Ж. 2-{{[4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси]метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 10 таблицы 1 и фиг.18);

К. 2-метил-6-нитро-2-{{[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 11 таблицы 1 и фиг.18);

10 Л. 2-метил-6-нитро-2-{{[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 12 таблицы 1 и фиг.18);

М. 2-{{[5-(4-фторфенил)-2-пиридинил]окси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 13 таблицы 1 и фиг.18);

Н. 2-метил-6-нитро-2-{{[5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил]окси}метил}-2,3-

15 дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 14 таблицы 1 и фиг.18);

О. 2-{{[6-(4-фторфенил)-3-пиридинил]окси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 15 таблицы 1 и фиг.18);

Р. 2-метил-6-нитро-2-{{[6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил]окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 16 таблицы 1 и фиг.18);

20 Q. 2-{{[5-(4-фторфенил)-2-пиrimидинил]окси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 17 таблицы 1 и фиг.18);

Р. 2-метил-6-нитро-2-{{[5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиrimидинил]окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 18 таблицы 1 и фиг.18);

С. 2-{{[2-(4-фторфенил)-5-пиrimидинил]окси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-

25 дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 19 таблицы 1 и фиг.18);

Т. 2-метил-6-нитро-2-{{[2-[4-(трифторметокси)фенил]-5-пиrimидинил]окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 20 таблицы 1 и фиг.18);

У. 2-{{[5-(4-фторфенил)-2-пиразинил]окси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 21 таблицы 1 и фиг.19);

30 В. 2-метил-6-нитро-2-{{[5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиразинил]окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 22 таблицы 1 и фиг.19);

W. 6-нитро-2-{{[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 23 таблицы 1 и фиг.19);

Х. 2-{{[4-(бензилокси)бензил]окси}метил}-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]

35 оксазол (соединение 24 таблицы 1 и фиг.19);

Y. 2-метил-6-нитро-2-{{[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 25 таблицы 1 и фиг.19);

Z. 2-{{[4-(бензилокси)бензил]окси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (соединение 26 таблицы 1 и фиг.19);

40 АА. 2-нитро-7-{{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 27 таблицы 1 и фиг.19);

ВВ. 7-{{[4-(бензилокси)фенокси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 28 таблицы 1 и фиг.19);

СС. 7-{{[4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo

45 [2,1-b][1,3]оксазин (соединение 29 таблицы 1 и фиг.19);

DD. 2-нитро-7-{{[4'- (трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 30 таблицы 1 и фиг.19);

ЕЕ. 2-нитро-7-{{[4'- (трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил}-6,7-дигидро-

5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 31 таблицы 1 и фиг.19);

FF. 7-({[5-(4-фторфенил)-2-пиридинил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 32 таблицы 1 и фиг.19);

GG. 2-нитро-7-[({5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил}окси)метил]-6,7-дигидро-

5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 33 таблицы 1 и фиг.19);

HH. 7-({[6-(4-фторфенил)-3-пиридинил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 34 таблицы 1 и фиг.19);

II. 2-нитро-7-[({6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил}окси)метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 35 таблицы 1 и фиг.19);

JJ. 7-метил-2-нитро-7-[{4-(трифторметокси)фенокси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 36 таблицы 1 и фиг.19);

KK. 7-{{4-(бензилокси)фенокси}метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 37 таблицы 1 и фиг.19);

LL. 7-{{(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси}метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-

15 имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 38 таблицы 1 и фиг.19);

MM. 7-метил-2-нитро-7-[{{4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 39 таблицы 1 и фиг.20);

NN. 7-метил-2-нитро-7-[{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 40 таблицы 1 и фиг.20);

OO. 7-{{5-(4-фторфенил)-2-пиридинил}окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 41 таблицы 1 и фиг.20);

PP. 7-метил-2-нитро-7-[{{5-[4-(трифторметил)фенил]-2-пиридинил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 42 таблицы 1 и фиг.20);

QQ. 7-метил-2-нитро-7-[{{5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил}окси}метил]-6,7-

25 6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 43 таблицы 1 и фиг.20);

RR. 7-{{6-(4-фторфенил)-3-пиридинил}окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 44 таблицы 1 и фиг.20);

SS. 7-метил-2-нитро-7-[{{6-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридинил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 45 таблицы 1 и фиг.20);

TT. 7-метил-2-нитро-7-[{{6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 46 таблицы 1 и фиг.20);

UU. 2-нитро-7-[{{3-(трифторметокси)бензил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 47 таблицы 1 и фиг.20);

VV. 2-нитро-7-[{{4-(трифторметокси)бензил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo

35 [2,1-b][1,3]оксазин (соединение 48 таблицы 1 и фиг.20);

WW. 7-{{4-(бензилокси)бензил}окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 49 таблицы 1 и фиг.20);

XX. 2-нитро-7-[{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-3-ил}метокси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 50 таблицы 1 и фиг.20);

YY. 2-нитро-7-[{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил}метокси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 51 таблицы 1 и фиг.20);

ZZ. 7-метил-2-нитро-7-[{{3-(трифторметокси)бензил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 52 таблицы 1 и фиг.20);

AAA. 7-метил-2-нитро-7-[{{4-(трифторметокси)бензил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-

45 имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 53 таблицы 1 и фиг.20);

BBB. 7-{{4-(бензилокси)бензил}окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 54 таблицы 1 и фиг.20);

CCC. 7-метил-2-нитро-7-[{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-3-ил}метокси}метил]-

6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 55 таблицы 1 и фиг.20);

DDD. 7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)

-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 56 таблицы 1 и фиг.20);

EEE. (7R)-7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}

5 метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 57 таблицы 1 и фиг.20);

FFF. (7S)-7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}

метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 58 таблицы 1 и фиг.20);

GGG. 2-нитро-6-{{4-(трифторметокси)фенокси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 59 таблицы 1 и фиг.21);

10 ННН. (6R)-2-нитро-6-{{4-(трифторметокси)фенокси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 60 таблицы 1 и фиг.21);

III. (6S)-2-нитро-6-{{4-(трифторметокси)фенокси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 61 таблицы 1 и фиг.21);

JJJ. 6-{{4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-

15 b][1,3]оксазин (соединение 62 таблицы 1 и фиг.21);

KKK. 2-нитро-6-{{4'-трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 63 таблицы 1 и фиг.21);

LLL. 2-нитро-6-{{4'-трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 64 таблицы 1 и фиг.21);

20 МММ. 6-{{5-(4-фторфенил)-2-пиридинил}окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 65 таблицы 1 и фиг.21);

NNN. 2-нитро-6-{{5-(4-(трифторметил)фенил)-2-пиридинил}окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 66 таблицы 1 и фиг.21);

ООО. 2-нитро-6-{{5-(4-(трифторметокси)фенил)-2-пиридинил}окси}метил}-6,7-

25 дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 67 таблицы 1 и фиг.21);

PPP. 6-{{6-(4-фторфенил)-3-пиридинил}окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 68 таблицы 1 и фиг.21);

QQQ. 2-нитро-6-{{6-(4-(трифторметил)фенил)-3-пиридинил}окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 69 таблицы 1 и фиг.21);

30 RRR. 2-нитро-6-{{6-(4-(трифторметокси)фенил)-3-пиридинил}окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 70 таблицы 1 и фиг.21);

SSS. 2-нитро-6-{{3-(трифторметокси)бензил}окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 71 таблицы 1 и фиг.21);

TTT. 2-нитро-6-{{4-(трифторметокси)бензил}окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo

35 [2,1-b][1,3]оксазин (соединение 72 таблицы 1 и фиг.21);

UUU. 6-{{4-(бензилокси)бензил}окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 73 таблицы 1 и фиг.21);

VVV. 2-нитро-6-{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-3-ил}метокси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 74 таблицы 1 и фиг.21) и

40 WWW. 2-нитро-6-{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил}метокси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (соединение 75 таблицы 1 и фиг.21).

[0037] Соединения формулы I могут существовать в различных геометрических и энантиомерных формах, и как чистые формы, так и смеси этих отдельных изомеров включены в объем настоящего изобретения, а также их любые физиологически функциональные или фармакологически приемлемые солевые производные или пролекарства. Получение таких альтернативных форм не должно составлять трудностей для специалистов в данной области.

[0038] Настоящее изобретение также относится к способам предупреждения или

лечения туберкулезной, протозойных и других микробных инфекций, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi* и *Leishmania donovani*, включающим стадию введения соединения формулы I.

[0039] В другом аспекте настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая

5 композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I, определенного выше, и фармацевтически приемлемый эксципиент, адьювант, носитель, буфер или стабилизатор. Под "терапевтически эффективным количеством" следует 10 понимать количество соединения формулы I, которое является достаточным для проявления антибактериального или антимикробного эффектов. Действительное количество, частота и продолжительность введения зависят от природы и тяжести заболевания, подлежащего лечению. Лечение прописывают врачи общей практики и 15 другие лечащие врачи. Фармацевтически приемлемые эксципиент, адьювант, носитель, буфер или стабилизатор должны быть нетоксичными и не должны негативно влиять на эффективность активного ингредиента. Конкретная природа носителя или другого вещества зависит от пути введения, который может представлять собой пероральный 20 путь введения или при помощи инъекции, такой как внутривенная, подкожная, внутривенная инъекция, или с использованием ингалятора сухого порошка.

[0040] Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме таблетки, капсулы, порошка или жидкости. Таблетка может включать твердый

25 носитель или адьювант. Жидкие фармацевтические композиции, как правило, содержат жидкий носитель, такой как вода, нефтяные, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахарида или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Капсула может содержать 30 твердый носитель, такой как желатин. Для внутривенной, внутривенной или подкожной инъекции активный ингредиент должен быть в форме парентерально приемлемого водного раствора, который является апирогенным и имеет подходящее значение pH, изотоничность и стабильность. Специалисты, обладающие соответствующей квалификацией, смогут получить подходящие растворы с использованием, например, изотонических носителей, таких как раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, содержащий лактат раствор Рингера для инъекций. Консерванты, стабилизаторы, буфера, антиоксиданты и/или другие добавки могут быть включены, по мере необходимости.

[0041] Фармацевтическая композиция, кроме того, может содержать одно или

35 несколько дополнительных терапевтических средств против инфекции. Такие терапевтические средства против инфекции могут представлять собой любое подходящее, коммерчески доступное терапевтическое средство или доступное из других источников, которое известно как эффективное для предупреждения или лечения микробных инфекций, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi* и/или 40 *Leishmania donovani*.

[0042] В другом аспекте обеспечивается применение для получения лекарственного средства, включающего терапевтически эффективное количество соединения формулы I, определенного выше, для введения субъекту. Также обеспечивается способ получения соединения формулы I.

45 [0043] Термин "фармакологически приемлемая соль", используемый в настоящем описании, следует рассматривать как означающий любую соль кислоты или основания, образованную из хлористоводородной, серной, фосфорной, уксусной, лимонной, щавелевой, малоновой, салициловой, яблочной, фумаровой, янтарной, аскорбиновой,

малеиновой, метансульфоновой, изоэтоновой кислот и подобных, и карбоната калия, гидроксида натрия или калия, аммиака, триэтиламина, триэтаноламина и подобных.

[0044] Термин "пролекарство" означает фармакологическое вещество, которое вводят в неактивной или по существу менее активной форме. После введения пролекарство 5 метаболизируется *in vivo* в активный метаболит.

[0045] Термин "терапевтически эффективное количество" означает нетоксичное количество лекарственного средства, но которое является достаточным для обеспечения желаемого терапевтического эффекта. Количество, которое является "эффективным", для разных субъектов будет различным, в зависимости от возраста и общего состояния 10 субъекта, конкретной вводимой концентрации и композиции, и т.п. Таким образом, не всегда можно точно определить, какое количество является эффективным. Однако подходящее эффективное количество в каждом конкретном случае сможет определить специалист в данной области, обладающий средней квалификацией, с использованием рутинного экспериментирования. Кроме того, эффективное количество представляет 15 собой концентрацию, находящуюся в пределах, достаточных, чтобы можно было легко использовать композицию для доставки количества лекарственного средства, находящегося в пределах терапевтически эффективного количества.

[0046] Термин "аза" означает группу $-\text{CH}=$, которая заменена $-\text{N}=$, в соединении. Термин "диаза" означает группу $-\text{CH}=\text{CH}-$, которая заменена $-\text{N}=\text{N}-$, группу $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, 20 которая заменена $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=$, или группу $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, которая заменена $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, в соединении.

[0047] Другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны из следующего описания, представленного исключительно при помощи примеров, со ссылкой на сопровождающие схемы синтеза.

25 ПРИМЕР 1. Общие схемы синтеза

[0048] Соединения могут быть получены общими способами, схематически показанными на схемах 1-15, которые представлены на фиг.3-17, или с использованием любого другого подходящего способа. В представленном ниже описании схем 1-15 делаются ссылки на репрезентативные соединения, представленные в таблице 1 ниже 30 и на фиг.2 и 18-21.

Таблица 1
Репрезентативные соединения

No	Фиг.2 Структура	R	Формула	Т.пл. (°C)	Анализы
35	1 A	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₅	170-172	C,H,N
	2 A	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅	208-210	C,H,N
	3 A	4-[(4-F)фенил] (X=H)	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ O ₄	224-226	
	4 A	4-[(4-CF ₃)фенил] (X=H)	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄	210-211	
	5 A	4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=H)	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	200-201	C,H,N
40	6 A	2-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=H)	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₅	127-130	
	7 A	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	162-165	C,H,N
	8 A	4-[(6-OMe)3-пиридин] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₅	217-219	C,H,N
	9 A	4-[(4-CN)фенил] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄	180-181	C,H,N
	10 A	4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	180-181	C,H,N
45	11 A	4-[(4-CF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	219-220	C,H,N
	12 A	4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	209-211	C,H,N
	13 A	2-аза, 4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	162-164	
	14 A	2-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	172-174	C,H,N

15	A	3-аза, 4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	180-181		
16	A	3-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	209-211	C,H,N	
17	A	2,6-диаза, 4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	196 разл.	C,H,N	
18	A	2,6-диаза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	227 разл.	C,H,N	
5	19	A	3,5-диаза, 4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	201-203	
	20	A	3,5-диаза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	223-225	C,H,N
	21	A	2,5-диаза, 4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	200-201	C,H,N
	22	A	2,5-диаза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	222-224	C,H,N
	23	B	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	134-135	C,H,N
	24	B	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	123-124	C,H,N
	25	B	4-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	110-111	C,H,N
10	26	B	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	130-131	C,H,N
	27	C	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	138-140	C,H,N
	28	C	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅ • 0,25H ₂ O	222-224	C,H,N
	29	C	4-[(4-F)фенил] (X=H)	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	217-219	C,H,N
	30	C	4-[(4-CF ₃)фенил] (X=H)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	242-245	C,H,N
	31	C	4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=H)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	197-199	C,H,N
	32	C	2-аза, 4-[(4-F)фенил] (X=H)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	180-181	
15	33	C	2-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=H)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	161-163	C,H,N
	34	C	3-аза, 4-[(4-F)фенил] (X=H)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	204-206	
	35	C	3-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=H)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	161-163	C,H,N
	36	C	4-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	134-136	C,H,N
	37	C	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	174-176	C,H,N
	38	C	4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄	160-162	C,H,N
	39	C	4-[(4-CF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄	196-198	C,H,N
20	40	C	4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	186-188	C,H,N
	41	C	2-аза, 4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₄	145-147	C,H,N
	42	C	2-аза, 4-[(4-CF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄	212-214	C,H,N
	43	C	2-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₅	195-198	C,H,N
	44	C	3-аза, 4-[(4-F)фенил] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O ₄	203-204	C,H,N
	45	C	3-аза, 4-[(4-CF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄	215-217	C,H,N
	46	C	3-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₅	202-203	C,H,N
25	47	D	3-OCF ₃ (X=H)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	100-112	C,H,N
	48	D	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	158-160	C,H,N
	49	D	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	151-153	C,H,N
	50	D	3-[(4-OCF ₃)фенил] (X=H)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	117-119	C,H,N
	51	D	4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=H)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	159-161	C,H,N
	52	D	3-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	108-110	C,H,N
	53	D	4-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	100-101	C,H,N
30	54	D	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	109-111	C,H,N
	55	D	3-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me)	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅	80-82	C,H,N
	56	D	4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me) (рац)	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅	150-152	C,H,N
	57	D	4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me) (7-R)	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅	165-167	C,H,N
	58	D	4-[(4-OCF ₃)фенил] (X=Me) (7-S)	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅	162-164	C,H,N
	59	E	4-OCF ₃ (рац)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	141-143	C,H,N
	60	E	4-OCF ₃ (6-R)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	138-139	C,H,N
45	61	E	4-OCF ₃ (6-S)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	139-140	C,H,N
	62	E	4-[(4-F)фенил]	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	201-203	C,H,N

63	E	4-[(4-CF ₃)фенил]	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	218-221	C,H,N	
64	E	4-[(4-OCF ₃)фенил]	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	192-194	C,H,N	
65	E	2-аза, 4-[(4-F)фенил]	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	160-161	C,H,N	
66	E	2-аза, 4-[(4-CF ₃)фенил]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄	180-182	C,H,N	
5	67	2-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	182-183	C,H,N	
68	E	3-аза, 4-[(4-F)фенил]	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	214-216	C,H,N	
69	E	3-аза, 4-[(4-CF ₃)фенил]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄	233-235	C,H,N	
70	E	3-аза, 4-[(4-OCF ₃)фенил]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	180-181	C,H,N	
10	71	F	3-OCF ₃	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	60-61	C,H,N
72	F	4-OCF ₃	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	92-93	C,H,N	
73	F	4-OCH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	150-151	C,H,N	
74	F	3-[(4-OCF ₃)фенил]	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	78-80	C,H,N	
75	F	4-[(4-OCF ₃)фенил]	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	135-138	C,H,N	

[0049] На схеме 1, представленной на фиг.3, использовали следующие реагенты и условия: (i) RPhOH, K₂CO₃, ацетон, кипячение с обратным холодильником, 36-52 час; (ii) соединения 77, 78 или 79, DIPEA, 105°C, 6,5-12 час; (iii) NaN, ДМФА, 0°C, 45 мин; (iv) NaN, ДМФА, 0°C, 80 мин, затем 17°C, 60 мин; (v) ArB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, ДМФА, Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 88-90°C, 50-90 мин. Катализируемые основанием взаимодействия 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) или 2-хлор-4(5)-нитроимидазола (81) с эпоксидами 77-79 [получены путем алкилирования соответствующих 4-замещенных фенолов при использовании 2-(бромметил)оксирана (76)] давали спирты 82-84, которые подвергали реакциям замыкания кольца при использовании NaN, с получением соединений 1 и 2 таблицы 1 и йодида 85 соответственно. Реакции сочетания по методу Сузуки соединения 85 с арилбороновыми кислотами затем давали соединения 3-5 таблицы 1.

[0050] На схеме 2, представленной на фиг.4, использовали следующие реагенты и условия: (i) 70°C, 16 час; (ii) NaN, ДМФА, от -20 до -10°C, 50 мин; (iii) 1% HCl в 95% EtOH, 20°C, 6 час, затем 4°C, 2,5 дня; (iv) 4-OCF₃PhB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, 30 Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 85-88°C, 3 час; (v) 90, NaN, ДМФА, 0-20°C, 2,5 часов.

Взаимодействие 2,4-динитроимидазола (86) с эпоксидом 87 давало спирт 88, который подвергали реакции замыкания кольца при использовании NaN, с последующим катализируемым кислотой десилилированием, с получением спирта 90. Осуществляемое при помощи NaN алкилирование соединения 90 фторпиридином 92 [получен путем реакции сочетания Сузуки 5-бром-2-фторпиридина (91) с 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислотой] затем давало соединение 6 таблицы 1.

[0051] На схеме 3, представленной на фиг.5, использовали следующие реагенты и условия: (i) A-BnOPhOH, K₂CO₃, ацетон, кипячение с обратным холодильником, 24 час; (ii) m-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 0-20°C, 3,5 час; (iii) 4-IPhOH, K₂CO₃, NaI, ДМФА, 70-73°C, 40 32 час; (iv) соединение 80, DIPEA, 107°C, 14-15 час; (v) NaN, ДМФА, 0°C, 50-75 мин; (vi) ArB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 90°C, 45 мин.

Катализируемые основанием взаимодействия 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) с эпоксидами 95 и 96 [получены путем металлирования 4-(бензилокси)фенола при помощи хлорида 93, с последующим эпоксидированием, или путем алкилирования 4-иодфенола при помощи 2-(хлорметил)-2-метилоксирана (97)] давали спирты 98 и 99, которые подвергали реакциям замыкания кольца при использовании NaN, с получением соединения 7 таблицы 1 и йодида 100 соответственно. Реакции сочетания Сузуки

соединения 100 с арилбороновыми кислотами затем давали соединения 8-12 таблицы 1.

[0052] На схеме 4, представленной на фиг.6, использовали следующие реагенты и условия: (i) TFA, анизол, CH_2Cl_2 , 20°C, 4 час; (ii) соединение 91 или 5-Br,2-Clпиридин или 2,5-диВгпиразин, NaN, ДМФА, 0-20°C, 2-3 час; (iii) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, 2M Na_2CO_3 , толуол, EtOH, (ДМФА), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в атмосфере N_2 , 89-90°C, 1,8-3 часов. Осуществляемые при помощи NaN реакции алкилирования спирта 101 [получен из соединения 26 путем катализируемого кислотой отщепления 4-(бензилокси)бензилэфирной боковой цепи] 5-бром-2-фторпиридином (91), 5-бром-2-хлорпиридином и 2,5-дибромпиразином давали бромиды 102-104, которые подвергали реакции сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами, с получением соединений 13, 14, 17, 18, 21 и 22 таблицы 1.

[0053] На схеме 5, представленной на фиг.7, использовали следующие реагенты и условия: (i) 6-Br-3-пиридинол, NaN, ДМФА, 0-20°C, 10 мин, затем 50°C, 4 час; (ii) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, 2M Na_2CO_3 , толуол, EtOH, ДМФА, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в атмосфере N_2 , 90°C, 3 час; (iii)

15 $\text{EtOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, K_2CO_3 , ДМФА, 20°C, 16 час; (iv) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, 2M Na_2CO_3 , толуол, EtOH, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в атмосфере N_2 , 86°C, 2-2,5 час; (v) 1,25M HCl в MeOH, 20°C, 0-12 час, затем 53°C, 2-4 час; (vi) 111 или 112, NaN, ДМФА, 0-20°C, 10-30 мин, затем 50-60°C, 3 час; (vii) NaN, ДМФА, 0°C, 35-80 мин. Катализируемое основанием взаимодействие эпоксида 105 (получен в 2 стадии из соединения 80 через эпоксидирование соответствующего алкена, как описано Ding et al., в WO 2008008480A2) с 6-бром-3-пиридинолом давало бромид 106, который подвергали реакции сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами, с получением соединений 15 и 16 таблицы 1. Подобные реакции соединения 105 с арилпиридинолами 111 и 112 [получены из 2-хлор-5-пиридинола (107) через последовательное осуществление этоксиметильной защиты гидроксильной группы, реакции сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами, с последующим катализируемым кислотой удалением защитной группы] давали смеси спиртовых предшественников (113 или 114) и конечных соединений 19 или 20 таблицы 1. Осуществляемая при помощи NaN реакция замыкания кольца этих смесей (или, предпочтительно, очищенных спиртов 113 или 114) затем давала соединения 19 и 20 таблицы 1.

[0054] На схеме 6, представленной на фиг.8, использовали следующие реагенты и условия: (i) 4-OCF₃BnBr или 4-BnOBnCl, NaN, ДМФА, 0-20°C, 7-21 час; (ii) соединение 80, DIPEA, 107-108°C, 13-16 час; (iii) NaN, ДМФА, 0°C, 65-80 мин; (iv) m-CPBA, Na_2HPO_4 , CH_2Cl_2 , 0-20°C, 2,5-3,5 часов. Осуществляемые при помощи NaN реакции алкилирования глицидола (115) при помощи замещенных бензилгалогенидов давали эпоксиды 116 и 117, которые последовательно подвергали катализируемому основанием взаимодействию с 2-бром-4(5)-нитроимидазолом (80) с последующим осуществляемым при помощи NaN замыканием кольца промежуточных спиртов (118 и 119), с получением соединений 23 и 24 таблицы 1. Подобные реакции эпоксидов 123 и 124 [получены из 2-метил-2-пропен-1-ола (120) через алкилирование при помощи замещенных бензилгалогенидов, с последующим эпоксидированием] с соединением 80 давали спирты 125 и 126, которые также подвергали реакции замыкания кольца при использовании NaN, с получением соединений 25 и 26 таблицы 1.

[0055] На схеме 7, представленной на фиг.9, использовали следующие реагенты и условия: (i) $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, K_2CO_3 , ДМФА, 66-73°C, 4,5-12 час; (ii) m-CPBA, Na_2HPO_4 , CH_2Cl_2 , 0-20°C, 50 час; (iii) 4-OCF₃PhOH, K_2CO_3 , МЕК, 81°C, 12 час; (iv) NaN, ДМФА, 0-20°C, 2-2,5 час; (v) OsO₄, NMO, CH_2Cl_2 , 20°C, 4 час; (vi) TIPSCI, имидазол, ДМФА,

20°C, 18 час; (vii) 1% HCl в 95% EtOH, 20°C, 35 час; (viii) 4-BnOPhOH или 4-IPhOH, DEAD, PPh₃, ТГФ, 0-20°C, 32-51 час; (ix) ArB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, ДМФА, Pd(dppf) Cl₂ в атмосфере N₂, 90°C, 90 мин. Катализируемое основанием взаимодействие эпоксида 129 [получен из 2-хлор-4(5)-нитроимидазола (81) через алкилирование при помощи 4-бром-1-бутена, с последующим эпоксидированием] с 4-трифторметоксифенолом давало спирт 130, который подвергали реакции замыкания кольца при использовании NaN, с получением соединения 27 таблицы 1. Подобная реакция замыкания кольца монозащищенного диола 132 [получен из 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) через алкилирование при помощи 4-бром-1-бутена, с последующим дигидроксилированием и TIPS защитой первичного спирта] и катализируемое кислотой десилилирование давали спирт 134. Реакции Мицунобу соединения 134 с подходящими фенолами давали соединение 28 таблицы 1 и иодид 135. Реакции сочетания Сузуки соединения 135 с арилбороновыми кислотами затем давали соединения 29-31 таблицы 1.

[0056] На схеме 8, представленной на фиг.10, использовали следующие реагенты и условия: (i) соединение 91, NaN, ДМФА, 0-20°C, 2,5 час; (ii) ArB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, ДМФА, Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 90°C, 2,5 час; (iii) 6-Br-3-пиридинол, K₂CO₃, МЕК, 82-85°C, 28 час; (iv) NaN, ДМФА, 0-20°C, 2,5 часов. Осуществляемое при помощи NaN алкилирование спирта 134 при использовании 5-бром-2-фторпиридинина (91) давало бромид 136, который подвергали реакции сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами, с получением соединений 32 и 33 таблицы 1. Альтернативно, катализируемое основанием взаимодействие эпоксида 129 с 6-бром-3-пиридинолом, с последующим осуществляемым при помощи NaN замыканием кольца полученного спирта 137 давали бромид 138, который также подвергали реакции сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами, с получением соединений 34 и 35 таблицы 1.

[0057] На схеме 9, представленной на фиг.11, использовали следующие реагенты и условия: (i) I(CH₂)₂C(CH₃)=CH₂, K₂CO₃, ДМФА, 61°C, 20 час; (ii) m-CPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 0-20°C, 4 час; (iii) RPhOH, K₂CO₃, МЕК, 82-83°C, 8-10 час; (iv) NaN, ДМФА, 0-20°C, 2-2,5 час; (v) ArB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, ДМФА, Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 90°C, 100-105 мин. Катализируемые основанием взаимодействия эпоксида 140 [получен из 2-хлор-4(5)-нитроимидазола (81) через алкилирование при помощи 4-иод-2-метил-1-бутена (получен путем йодирования 3-метил-3-бутен-1-ола, как описано Helmboldt et al., 2006), с последующим эпоксидированием] с подходящими фенолами давали спирты 141-143, которые подвергали реакциям замыкания кольца при использовании NaN, с получением соединений 36 и 37 таблицы 1 и йодида 144 соответственно. Реакции сочетания Сузуки соединения 144 с арилбороновыми кислотами затем давали соединения 38-40 таблицы 1.

[0058] На схеме 10, представленной на фиг.12, использовали следующие реагенты и условия: (i) I(CH₂)₂C(CH₃)=CH₂, K₂CO₃, ДМФА, 60°C, 11 час; (ii) OsO₄, NMO, CH₂Cl₂, 20°C, 4 час; (iii) TIPSCl, имидазол, ДМФА, 20°C, 6 дней; (iv) NaN, ДМФА, 0-20°C, 2,5 час, затем 46°C, 3,2 час; (v) 1% HCl в 95% EtOH, 44°C, 3 дня; (vi) соединение 91, NaN, ДМФА, 0-20°C, 2,5 час; (vii) ArB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, ДМФА, Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 90°C, 120-135 мин; (viii) 6-Br-3-пиридинол, K₂CO₃, МЕК, 84°C, 18,5 час; (ix) NaN, ДМФА, 0-20°C, 2,5 часов. Осуществляемое при помощи NaN замыкание кольца монозащищенного диола 147 [получен из 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) через алкилирование при помощи 4-иод-2-метил-1-бутена (получен путем йодирования 3-метил-3-бутен-1-ола, как описано Helmboldt et al., 2006), с последующим

дигидроксилированием и TIPS-защитой первичного спирта] и катализируемое кислотой десилирование давали спирт **149**. Осуществляемое при помощи NaH алкилирование соединения **149** при помощи 5-бром-2-фторпиридина (**91**) давало бромид **150**, который подвергали реакции сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами, с получением соединений **41-43** таблицы 1. Альтернативно, катализируемое основанием взаимодействие эпоксида **140** с 6-бром-3-пиридинолом, с последующим осуществляемым при помощи NaH замыканием кольца полученного спирта **151** давали бромид **152**, который также подвергали реакции сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами, с получением соединений **44-46** таблицы 1.

[0059] На схеме 11, представленной на фиг.13, использовали следующие реагенты и условия: (i) RBnBr или 4-BnOBnCl, NaH, ДМФА, 0-20°C, 2,5-7 час; (ii) 4-OCF₃PhB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 90°C, 20-25 мин. Осуществляемые при помощи NaH реакции алкилирования спиртов **134** и **149** при помощи замещенных бензилгалогенидов давали соединения **47-49** и **52-54** таблицы 1 и иодиды **153-156**. Реакции сочетания Сузуки соединений **153-156** с 4-трифторметоксифенилбороновой кислотой затем давали соединения **50, 51, 55** и **56** таблицы 1.

[0060] На схеме 12, представленной на фиг.14, использовали следующие реагенты и условия: (i) Ac₂O, пиридин, 20°C, 38 час; (ii) preparative chiral HPLC (ChiralPak IA, 40% EtOH/гексан); (iii) K₂CO₃, водный раствор MeOH, 20°C, 4 час; (iv) 4-BrBnBr, NaH, ДМФА, 0-20°C, 3 час; (v) 4-OCF₃PhB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 88°C, 75 мин. Препаративная хиальная ВЭЖХ рацемического ацетата соединения **157** [получен из спирта **149** путем ацетилирования] давала энантиомеры соединений **158** и **161**, которые гидролизовали до энантиомерных спиртов **159** и **162**.
[0061] Осуществляемые при помощи NaH реакции алкилирования этих спиртов при помощи 4-бромбензилбромида давали бромиды **160** и **163**, которые подвергали реакции Сузуки для сочетания с 4-трифторметоксифенилбороновой кислотой, с получением соединений **57** и **58** таблицы 1.

[0061] На схеме 13, представленной на фиг.15, использовали следующие реагенты и условия: (i) I₂, PPh₃, имидазол, CH₂Cl₂, 0-8°C, 5 час; (ii) RPhOH, K₂CO₃, ацетон, 50°C, 6-11 час; (iii) I₂NaBH₄, ТГФ, 0°C, 3-4 час, затем 20°C, 13 час, затем 30% H₂O₂, 3н. NaOH, 0-20°C, 3 час; (iv) I₂, PPh₃, имидазол, CH₂Cl₂, 20°C, 12-15 час; (v) 80, K₂CO₃, ДМФА, 84-88°C, 33-37 час; (vi) 1% HCl в 95% EtOH, 20°C, 7-12 час; (vii) NaH, ДМФА, 0-20°C, 4-5 час; (viii) preparative chiral HPLC (ChiralPak IA, 27% EtOH/гексан); (ix) ArB(OH)₂, 2M Na₂CO₃, толуол, EtOH, ДМФА, Pd(dppf)Cl₂ в атмосфере N₂, 90°C, 90 мин.

Гидроборирование алkenов **166** и **167** [получены путем алкилирования соответствующих фенолов при помощи йодида **165**, полученного путем йодирования 2-({[трет-бутил (диметил)силил]окси}метил)-2-пропен-1-ола (**164**) (Chen et al., US 2007213341 A1, путем моносилирования 2-метилен-1,3-пропандиола)] давало спирты **168** и **169**, которые преобразовывали в иодиды **170** и **171**. Алкилирование 2-бром-4(5)-нитроимидазола (**80**) этими йодидами, катализируемое кислотой десилирование и осуществляемое при помощи NaH замыкание кольца полученных спиртов **174** и **175** затем давали соединение **59** таблицы 1 и йодид **176** соответственно. Реакции сочетания Сузуки соединения **176** с арилбороновыми кислотами также давали соединения **62-64** таблицы 1.

[0062] На схеме 14, представленной на фиг.16, использовали следующие реагенты и условия: (i) соединение **80**, K₂CO₃, ДМФА, 82°C, 24 час; (ii) 1% HCl в 95% EtOH, 20°C, 4 час, затем 4°C, 12 час; (iii) NaH, ДМФА, 0-20°C, 3,5 час; (iv) соединение **91**, NaH, ДМФА,

0-20°C, 3 час; (v) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, 2M Na_2CO_3 , толуол, EtOH, ДМФА, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в атмосфере N_2 , 90°C, 2-2,5 час; (vi) RBnBr или 4-BnOBnI, NaN , ДМФА, 0-20°C, 0,5-3 час; (vii) 4- $\text{OCF}_3\text{PhB}(\text{OH})_2$, 2M Na_2CO_3 , толуол, EtOH, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в атмосфере N_2 , 90°C, 20 мин.

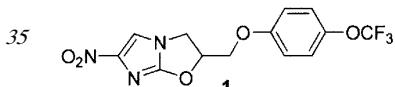
5 Алкилирование 2-бром-4(5)-нитроимидазола (**80**) известным иодидом **177** (см. Curran et al., 1998, на стадии 4, исходя из 2-метилен-1,3-пропандиола) и катализируемое кислотой десилирование продукта (**178**) давали диол **179**, который подвергали реакции замыкания кольца при использовании NaN , с получением спирта **180**. Осуществляемое при помощи NaN алкилирование соединения **180** при помощи 5-бром-2-фторпиридина **91** давало бромид **181**, который подвергали реакции сочетания Сузуки с арилбороновыми кислотами, с получением соединений **65-67** таблицы 1. Подобное алкилирование спирта **180** при помощи подходящих, замещенных бензилгалогенидов давало соединения **71-73** таблицы 1, а также иодбензиловые эфиры **182** и **183**. Реакции сочетания Сузуки соединений **182** и **183** с 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислотой затем давали соединения **74** и **75** таблицы 1.

10 15 [0063] На схеме 15, представленной на фиг.17, использовали следующие реагенты и условия: (i) 6-Br-3-пиридинол, DEAD, PPh_3 , ТГФ, 0°C, 1 час, затем 20°C, 41 час; (ii) 1% HCl в 95% EtOH, 20°C, 13 час; (iii) NaN , ТГФ, 20°C, 1 час, затем TBDMSCl , 20°C, 100 мин; (iv) I_2 , PPh_3 , имидазол, CH_2Cl_2 , 20°C, 18 час; (v) соединение **80**, K_2CO_3 , ДМФА, 87°C, 42 час; (vi) TBAF, ТГФ, 20°C, 4 час; (vii) NaN , ДМФА, 0-20°C, 200 мин; (viii) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, 2M Na_2CO_3 , толуол, EtOH, ДМФА, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в атмосфере N_2 , 90°C, 140 мин. Реакция Мицуноbu 6-бром-3-пиридинола с известным спиртом **184** (см. Kim et al., 2001, через силилирование и гидроборирование 2-метилен-1,3-пропандиола) и катализируемое кислотой десилирование продукта (**185**) давали диол **186**. Моносилирование соединения **186** давало спирт **187**, который преобразовывали в иодид **188**. Алкилирование 2-бром-4(5)-нитроимидазола (**80**) при помощи соединения **188**, десилирование и осуществляющееся при помощи NaN замыкание кольца полученного спирта **190** давали бромид **191**. Реакции сочетания Сузуки соединения **191** с арилбороновыми кислотами затем давали соединения **68-70** таблицы 1.

30 ПРИМЕР 2. Способы получения

35 [0064] А. Синтез 6-нитро-2-{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазола (соединение 1 таблицы 1)

при использовании способа схемы 1



40 [0065] Смесь 4-трифторметоксифенола (0,152 мл, 1,17 ммоль), K_2CO_3 (260 мг, 1,17 ммоль) и 2-(бромметил)оксирана (**76**) (0,30 мл, 3,51 ммоль) в безводном ацетоне (3 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 59°C в течение 36 часов. Полученную смесь фильтровали, промывали CH_2Cl_2 , затем фильтрат упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-15% CH_2Cl_2 /пентан сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 20-25% CH_2Cl_2 /пентан давало 2-{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}оксиран (**77**) аналогично полученному Cao et al., WO 2008112483A2 при использовании эпихлоргидрина (260 мг, 95%) в виде масла;

45 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,14 (ущир.дд, $J=9,0, 0,6$ Гц, 2H), 6,91 (дт, $J=9,1, 3,0$ Гц, 2H), 4,23 (дд, $J=11,1, 3,1$ Гц, 1H), 3,94 (дд, $J=11,1, 5,7$ Гц, 1H), 3,34 (м, 1H), 2,91 (дд, $J=4,8, 4,2$ Гц,

1H), 2,75 (дд, J=4,9, 2,6 Гц, 1H).

[0066] Смесь эпоксида 77 (200 мг, 0,854 ммоль), 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) (180 мг, 0,938 ммоль) и диизопропилэтамина (0,75 мл, 4,31 ммоль) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 105°C в течение 6,5 часов и затем охлаждали.

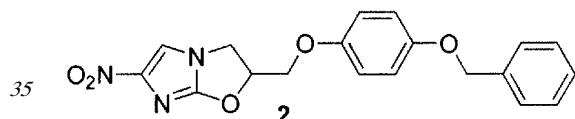
5 Продукт растворяли в CH₂Cl₂ (15 мл), промывали водным раствором NaHCO₃ (15 мл) и водный слой затем экстрагировали CH₂Cl₂ (4×15 мл). Объединенные органические экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование 10 смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ давало 1-(2-бром-4-нитро-1H-имиазол-1-ил)-3-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-пропанол (82) (255 мг, 70%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 139-141°C;

15 ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,52 (с, 1H), 7,30 (ушир.дд, J=9,1, 0,7 Гц, 2H), 7,05 (дт, J=9,2, 3,1 Гц, 2H), 5,66 (ушир.с, 1H), 4,28 (дд, J=13,3, 3,3 Гц, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,13 (дд, J=13,3, 8,0 Гц, 1H), 4,01 (д, J=5,0 Гц, 2H); элементный анализ: (C₁₃H₁₁BrF₃N₃O₅) C, H, N.

20 [0067] Раствор спирта 82 (242 мг, 0,568 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (36 мг, 0,90 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при 0°C в течение 25 минут реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (15 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (40 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (6×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂, с получением соединения 1 (171 мг, 87%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 170-172°C;

30 ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,16 (с, 1H), 7,31 (ушир.дд, J=9,1, 0,8 Гц, 2H), 7,05 (дт, J=9,2, 3,1 Гц, 2H), 5,74 (м, 1H), 4,50 (дд, J=10,8, 8,9 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 4,39 (дд, J= 11,5, 5,2 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=10,8, 6,5 Гц, 1H); элементный анализ: (C₁₃H₁₀F₃N₃O₅) C, H, N.

[0068] В. Синтез 2-{[4-(бензилокси)фенокси]метил}-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазола (соединение 2 таблицы 1) при использовании способа схемы 1



[0069] Алкилирование 4-(бензилокси)фенола при помощи 2-(бромметил)оксирана (76), как в примере 2A, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-25% CH₂Cl₂/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 25% CH₂Cl₂/петролейный эфир давали 2-{[4-(бензилокси)фенокси]метил}оксиран (78) (описано Корка et al., 2003, при использовании эпихлоргидрина) (79%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 61-62°C;

45 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,44-7,28 (м, 5H), 6,90 (дт, J=9,3, 2,8 Гц, 2H), 6,85 (дт, J=9,3, 2,8 Гц, 2H), 4,16 (дд, J=11,1, 3,3 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,32 (м, 1H), 2,89 (дд, J=4,8, 4,3 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=5,0, 2,7 Гц, 1H).

[0070] Взаимодействие эпоксида 78 с 2-бром-4(5)-нитроимидазолом (80), как в примере 2A, в течение 12 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при

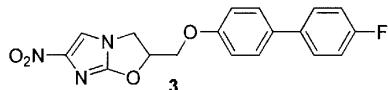
элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 1-2% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали 1-[4-(бензилокси)фенокси]-3-(2-бром-4-нитро-1Н-имидазол-1-ил)-2-пропанол (83) (74%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан) 160-162°C;

⁵ ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,50 (с, 1H), 7,46-7,28 (м, 5H), 6,94 (дт, $J=9,2, 2,9$ Гц, 2H), 6,88 (дт, $J=9,2, 2,9$ Гц, 2H), 5,60 (ушир.д, $J=4,6$ Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,27 (дд, $J=13,0, 2,7$ Гц, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,11 (дд, $J=13,1, 8,2$ Гц, 1H), 3,93 (дд, $J=10,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,89 (дд, $J=10,1, 5,3$ Гц, 1H); элементный анализ: ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_5$) C, H, N.

¹⁰ [0071] Замыкание кольца спирта 83 при помощи NaH , как в примере 2A, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 1-2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали соединение 2 (94%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 208-210°C;

¹⁵ ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,15 (с, 1H), 7,45-7,28 (м, 5H), 6,95 (дт, $J=9,2, 3,0$ Гц, 2H), 6,88 (дт, $J=9,2, 3,0$ Гц, 2H), 5,70 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,48 (дд, $J=10,7, 8,9$ Гц, 1H), 4,35 (дд, $J=11,6, 2,8$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J=11,6, 5,1$ Гц, 1H), 4,20 (дд, $J=10,8, 6,5$ Гц, 1H); элементный анализ: ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N.

²⁰ [0072] С. Синтез 2-{[(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси]метил}-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 3 таблицы 1) при использовании способа схемы 1



²⁵ [0073] Алкилирование 4-иодфенола при использовании 2-(бромметил)оксирана (76), как в примере 2A, в течение 52 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-10% CH_2Cl_2 /петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 20-25% CH_2Cl_2 /петролейный эфир давали 2-[(4-иодфенокси)метил]оксиран (79) (описано Apparu et al., 2000 при использовании глицидилтозилата) (89%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /петролейный эфир) 67-68°C;

³⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,56 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,70 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 4,20 (дд, $J=11,1, 3,1$ Гц, 1H), 3,92 (дд, $J=11,1, 5,7$ Гц, 1H), 3,33 (м, 1H), 2,90 (дд, $J=4,8, 4,3$ Гц, 1H), 2,74 (дд, $J=4,9, 2,6$ Гц, 1H).

³⁵ [0074] Взаимодействие эпоксида 79 с 2-хлор-4(5)-нитроимидазолом (81) и дизопропилэтиламином, как в примере 2A (но с экстракцией водной промывки 6 раз смесью 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (головные фракции) и затем смесью 0,5-1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали 1-(2-хлор-4-нитро-1Н-имидазол-1-ил)-3-(4-иодфенокси)-2-пропанол (84) (83%) в виде желтого твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 174-176°C;

⁴⁰ ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,49 (с, 1H), 7,60 (дт, $J=8,9, 2,7$ Гц, 2H), 6,81 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 5,66 (ушир.с, 1H), 4,28 (дд, $J=12,8, 2,6$ Гц, 1H), 4,19 (м, 1H), 4,14 (дд, $J=12,9, 8,0$ Гц, 1H), 3,97 (д, $J=4,6$ Гц, 2H); HRESIMS вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClIN}_3\text{NaO}_4$ m/z [M+Na]⁺ 447,9346, 445,9375, найдено 447,9322, 445,9366.

⁴⁵ [0075] Замыкание кольца спирта 84 при помощи NaH , как в примере 2A, при 0°C в течение 80 минут и затем при 17°C в течение 60 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-40% EtOAc /петролейный эфир

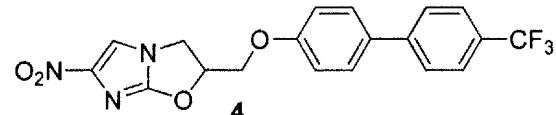
(головные фракции) и затем смесью 40% EtOAc/петролейный эфир и 0-0,5% MeOH/CH₂Cl₂ давали 2-[4-иодфенокси]метил]-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (85) (77%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 198-199°C;

⁵ ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,15 (с, 1H), 7,61 (дт, J=8,9, 2,6 Гц, 2H), 6,80 (дт, J=9,0, 2,6 Гц, 2H), 5,72 (м, 1H), 4,49 (дд, J=10,7, 9,0 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=11,6, 2,7 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=11,6, 5,2 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=10,8, 6,5 Гц, 1H); элементный анализ: (C₁₂H₁₀IN₃O₄) C, H, N.

¹⁰ [0076] Перемешиваемую смесь йодида 85 (250 мг, 0,646 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (163 мг, 1,16 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (95 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (5,6 мл), толуоле (4,4 мл) и EtOH (2,5 мл) дегазировали в течение 11 минут (вакуумный насос) и затем вводили N₂. Добавляли 2M водный раствор Na₂CO₃ (1,3 мл, 2,6 ммоль) через шприц и перемешиваемую смесь снова дегазировали в течение 11 минут, затем вводили N₂. Полученную смесь перемешивали при 88°C в течение 70 минут, затем охлаждали, разбавляли водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (6×50 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью 0-0,5% MeOH/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,5% MeOH/CH₂Cl₂, с получением соединения 3 (191 мг, 83%) в виде бледно-коричневого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 224-226°C;

¹⁵ ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,18 (с, 1H), 7,65 (ддт, J=8,9, 5,4, 2,7 Гц, 2H), 7,59 (дт, J=8,8, 2,6 Гц, 2H), 7,25 (тт, J=8,9, 2,7 Гц, 2H), 7,03 (дт, J=8,8, 2,6 Гц, 2H), 5,76 (м, 1H), 4,51 (дд, J=10,8, 9,0 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=10,8, 6,5 Гц, 1H); APCI MC m/z 356 [M+H].

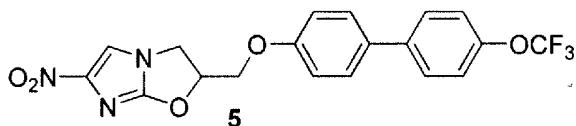
²⁰ [0077] D. Синтез 6-нитро-2-({[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазола (соединение 4 таблицы 1) при использовании способа схемы 1



³⁰ [0078] Реакция сочетания Сузуки йодида 85 и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты, как в примере 2С, в течение 90 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% MeOH/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,5% MeOH/CH₂Cl₂ давали соединение 4 (77%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 210-211°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,19 (с, 1H), 7,86 (ущир.д, J=8,2 Гц, 2H), 7,77 (ущир.д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,09 (дт, J=8,9, 2,6 Гц, 2H), 5,77 (м, 1H), 4,52 (дд, J=10,7, 9,0 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=10,8, 6,5 Гц, 1H); APCI MC m/z 406 [M+H]⁺.

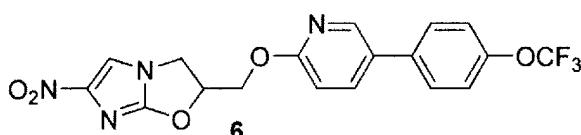
³⁵ [0079] E. Синтез 6-нитро-2-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазола (соединение 5 таблицы 1) при использовании способа схемы 1



⁵ [0080] Реакция сочетания Сузуки йодида 85 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2С, в течение 50 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 давали соединение 5 (83%) в виде бледно-розового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 200-201°C;

¹⁰ ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,18 (с, 1H), 7,74 (ушир.д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,64 (ушир.д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (ушир.д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,06 (ушир.д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,76 (м, 1H), 4,52 (дд, $J=10,5, 9,0$ Гц, 1H), 4,49 (дд, $J=11,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,42 (дд, $J=11,6, 5,2$ Гц, 1H), 4,23 (дд, $J=10,7, 6,5$ Гц, 1H); элементный анализ: $(\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5)$ С, Н, N.

¹⁵ [0081] F. Синтез 6-нитро-2-[(5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил)окси]метил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 6 таблицы 1) при использовании способа схемы 2



²⁰ [0082] Смесь 2,4-динитроимидазола (86) (2,02 г, 12,8 ммоль) и трет-бутил(диметил)силил-2-оксиранилметилового эфира (87) (3,84 г, 20,4 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Полученную охлажденную смесь разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водным раствором NaHCO_3 (3×50 мл), водой (2×50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл) и затем растворитель удаляли. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью 10-20% EtOAc /петролейный эфир давала 1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-(2,4-динитро-1Н-имидазол-1-ил)-2-пропанол (88) (описано Otera et al., US 2006063929A1, исходя из 2,4-динитроимидазола и глицидола) (2,63 г, 60%) в виде желтого масла;

³⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,01 (с, 1H), 4,78 (дд, $J=13,9, 2,9$ Гц, 1H), 4,46 (дд, $J=14,0, 8,3$ Гц, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,76 (дд, $J=10,4, 4,6$ Гц, 1H), 3,67 (дд, $J=10,5, 5,0$ Гц, 1H), 2,60 (ушир.с, 1H), 0,92 (с, 9H), 0,11 (с, 6H); APCI MC m/z 300 $[\text{M}+\text{H}-\text{HNO}_2]^+$.

³⁵ [0083] Раствор спирта 88 (2,04 г, 5,89 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) в атмосфере N_2 при -20°C обрабатывали 60% NaH (0,34 г, 8,50 ммоль). После перемешивания при температуре от -20 до -10°C в течение 50 минут реакционную смесь гасили EtOAc и водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл). Экстракт промывали водой (2×100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл), снова экстрагировали EtOAc (100 мл) и затем растворитель удаляли. Хроматография остатка на силикагеле при элюировании смесью 40-67% EtOAc /петролейный эфир давала 2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазол (89) (1,13 г, 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (EtOAc /петролейный эфир) 142-144°C;

⁴⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,52 (с, 1H), 5,33 (м, 1H), 4,29 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,05 (дд, $J=11,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,86 (дд, $J=11,9, 2,8$ Гц, 1H), 0,81 (с, 9H), 0,08, 0,03 (2с, 2× 3H); элементный анализ: $(\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si})$ С, Н, N.

⁴⁵ [0084] Суспензию силилового эфира 89 (503 мг, 1,68 ммоль) в 1% растворе HCl в 95% EtOH (условия десилилирования описаны Cunico et al., 1980) (27 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и затем хранили при 4°C в течение 2,5 дней.

Полученный раствор нейтрализовали добавлением по каплям 7M NH₃ в MeOH (2 мл) при перемешивании, затем концентрировали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-2% MeOH/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 2-5% MeOH/CH₂Cl₂ давало (6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазол-2-ил)метанол (90) (описано Sehgal et al., 1981, через взаимодействие 2,4-динитроимидазола и глицидола) (299 мг, 97%) в виде белого твердого вещества (после растирания с CH₂Cl₂): т.пл. (CH₂Cl₂) 166-169°C;

⁵ ¹⁰ ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,10 (с, 1H), 5,40 (м, 1H), 5,27 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=10,5, 8,8 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=10,5, 6,4 Гц, 1H), 3,80 (ддд, J=12,8, 5,4, 3,0 Гц, 1H), 3,65 (дд, J=12,8, 5,8, 3,9 Гц, 1H); элементный анализ: (C₆H₇N₃O₄) C, H, N.

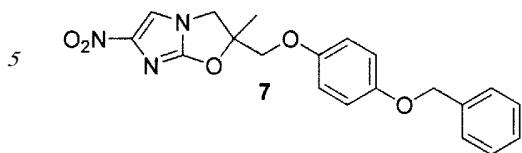
[0085] Перемешиваемую смесь 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (1,55 г, 7,53 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (367 мг, 0,502 ммоль) в толуоле (50 мл) и EtOH (25 мл) ¹⁵ дегазировали в течение 15 минут (вакуумный насос) и затем вводили N₂. Добавляли 2M водный раствор Na₂CO₃ (12,5 мл, 25,0 ммоль) через шприц, перемешиваемую смесь снова дегазировали в течение 15 минут и затем вводили N₂, с последующим добавлением ²⁰ 5-бром-2-фторпиридина (91) (0,53 мл, 5,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85-88°C в течение 3 часов, затем охлаждали, разбавляли водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (4×100 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-10% CH₂Cl₂/петролейный ²⁵ эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 10-20% CH₂Cl₂/петролейный эфир давало 2-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенил]пиридин (92) (1,32 г, 100%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/петролейный эфир) 58-60°C;

³⁰ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,40 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,94 (ддд, J=8,4, 7,6, 2,6 Гц, 1H), 7,55 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,33 (ушир.д, J=8,0 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H); HRESIMS вычислено для C₁₂H₈F₄NO m/z (MH⁺) 258,0537, найдено 258,0531.

[0086] Смесь спирта 90 (300 мг, 1,62 ммоль) и фторпиридина 92 (1,255 г, 4,88 ммоль) в безводном ДМФА (6 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (96 мг, 2,40 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. ³⁵ После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (10 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (40 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (6×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на ⁴⁰ силикагеле. Элюирование смесью 0-20% CH₂Cl₂/петролейный эфир сначала давало головные фракции (включая восстановленное соединение 92) и последующее элюирование смесью CH₂Cl₂ давало соединение 6 (5,5 мг, 0,8%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 127-130°C;

⁴⁵ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,32 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,31 (ушир.дд, J=8,7, 0,8 Гц, 2H), 6,83 (дд, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 5,69 (м, 1H), 4,80 (дд, J=12,4, 4,0 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=12,4, 4,1 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=10,2, 8,7 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=10,2, 6,5 Гц, 1H); APCI MC m/z 423 [M+H]⁺.

[0087] G. Синтез 2-{{4-(бензилокси)фенокси]метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 7 таблицы 1) при использовании способа схемы 3



[0088] Смесь 4-(бензилокси)фенола (2,01 г, 10,1 ммоль), K_2CO_3 (1,60 г, 11,6 ммоль) и 3-хлор-2-метилпропена (93) (2,00 мл, 20,4 ммоль) в безводном ацетоне (2,5 мл) 10 перемешивали в герметично закрытой пробирке при 58°C в течение 24 часов. Полученную смесь фильтровали, промывали CH_2Cl_2 , затем фильтрат упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование петролейным эфиром сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 25% CH_2Cl_2 /петролейный эфир давало 1-(бензилокси)-4-[(2-метил-2-пропенил)окси]бензол (94) (Karrer, F. DE 2312518) (1,74 г, 68%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 62-64°C;

20 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,45-7,29 (м, 5H), 6,90 (дт, $J=9,3, 2,8$ Гц, 2H), 6,85 (дт, $J=9,3, 2,8$ Гц, 2H), 5,08 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,79 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 1,82 (с, 3H).

[0089] 3-Хлорпербензойную кислоту (1,43 г 50% раствора, 4,14 ммоль) добавляли к охлажденной льдом смеси соединения 94 (500 мг, 1,97 ммоль) и порошкообразного Na_2HPO_4 (974 мг, 6,86 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Добавляли охлажденный водный раствор Na_2SO_3 (50 мл 10% раствора) и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Экстракты последовательно промывали охлажденным водным раствором Na_2SO_3 (50 мл 10% раствора), водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл). Объединенные экстракты затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 25% CH_2Cl_2 /петролейный эфир сначала давало 20 головные фракции, и последующее элюирование смесью 25-33% CH_2Cl_2 /петролейный эфир давало 2-{{4-(бензилокси)фенокси]метил}-2-метилоксиран (95) (460 мг, 87%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 105-107°C;

35 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,44-7,28 (м, 5H), 6,90 (дт, $J=9,3, 2,9$ Гц, 2H), 6,85 (дт, $J=9,3, 2,9$ Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,97 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,85 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,71 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,47 (с, 3H); элементный анализ: ($C_{17}H_{18}O_3$) C, H, N.

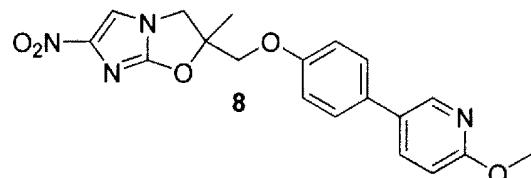
[0090] Взаимодействие эпоксида 95 с 2-бром-4(5)-нитроимидазолом (80), как в примере 2A, при 107°C в течение 14 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 0-1% $EtOAc/CH_2Cl_2$ давали 1-[4-(бензилокси)фенокси]-3-(2-бром-4-нитро-1Н-имидазол-1-ил)-2-метил-2-пропанол (98) (86%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. ($MeOH/CH_2Cl_2$ /гексан) 148-150°C;

45 1H ЯМР [$(CD_3)_2SO$] δ 8,31 (с, 1H), 7,45-7,28 (м, 5H), 6,94 (дт, $J=9,2, 3,0$ Гц, 2H), 6,87 (дт, $J=9,2, 3,0$ Гц, 2H), 5,41 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,22 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 3,76 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,72 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 1,19 (с, 3H); элементный анализ: ($C_{20}H_{20}BrN_3O_5$) C, H, N.

[0091] Замыкание кольца спирта 98 при помощи NaH, как в примере 2A, в течение 50 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 0-1% EtOAc/ CH_2Cl_2 давали соединение 7 (92%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 162-165°C;

⁵ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,54 (с, 1H), 7,43-7,28 (м, 5H), 6,89 (дт, $J=9,1, 3,0$ Гц, 2H), 6,78 (дт, $J=9,1, 3,1$ Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,48 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,76 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5$) C, H, N.

¹⁰ [0092] Н. Синтез 2-{[4-(6-метокси-3-пиридинил)фенокси]метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 8 таблицы 1) при использовании способа схемы 3



[0093] Смесь 4-иодфенола (2,00 г, 9,09 ммоль), порошкообразного K_2CO_3 (2,54 г, 18,4 ммоль), NaI (364 мг, 2,43 ммоль) и 2-(хлорметил)-2-метилоксирана (97) (0,90 мл, 9,31 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 70°C в течение 15 часов. Снова добавляли 2-(хлорметил)-2-метилоксиран (97) (0,18 мл, 1,86 ммоль) и смесь затем перемешивали при 73°C в течение 17 часов. Охлажденную смесь добавляли к смеси лед/водный раствор NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали Et_2O (5×100 мл). Экстракты промывали водой (100 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-15% CH_2Cl_2 /петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 15-20% CH_2Cl_2 /петролейный эфир давало 2-[(4-иодфенокси)метил]-2-метилоксиран (96) (1,81 г, 69%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 40-41°C;

³⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,55 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,70 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 4,01 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,85 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 2,72 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 1,47 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IO}_2$) C, H, N.

[0094] Взаимодействие эпоксида 96 с 2-бром-4(5)-нитроимидазолом (80), как в примере 2A, при 107°C в течение 15 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 0-1% EtOAc/ CH_2Cl_2 давали 1-(2-бром-4-нитро-1Н-имиазол-1-ил)-3-(4-иодфенокси)-2-метил-2-пропанол (99) (85%) в виде пены (после растирания в смеси Et_2O /пентан);

⁴⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,04 (с, 1H), 7,59 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,66 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 4,27 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,82 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,44 (с, 1H), 1,35 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrIN}_3\text{O}_4$.0,1 Et_2O) C, H, N.

[0095] Замыкание кольца спирта 99 при помощи NaH, как в примере 2A, в течение 75 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 давали 2-[(4-иодфенокси)метил]-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазол (100) (92%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан) 181-183°C;

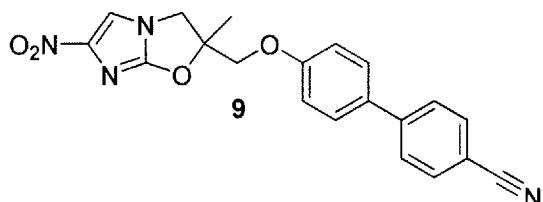
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,57 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 6,63 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H),

4,46 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,20 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,78 (с, 3H); элементный анализ: ($C_{13}H_{12}IN_3O_4$) C, H, N.

[0096] Перемешиваемую смесь йодида 100 (40,1 мг, 0,100 ммоль), 6-метокси-3-пиридинилбороновой кислоты (23,8 мг, 0,156 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (7,3 мг, 9,98 мкмоль) в толуоле (1,7 мл) и EtOH (0,6 мл) дегазировали в течение 4 минут (вакуумный насос) и затем вводили N₂. Добавляли 2M водный раствор Na₂CO₃ (0,30 мл, 0,60 ммоль) через шприц, перемешиваемую смесь снова дегазировали в течение 4 минут и затем вводили N₂. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 45 минут, затем охлаждали, разбавляли водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (4×50 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-3% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 4% EtOAc/CH₂Cl₂ давало соединение 8 (32 мг, 84%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/пентан) 217-219°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,32 (ушир.д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,44 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 6,92 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 6,79 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 1,80 (с, 3H); элементный анализ: ($C_{19}H_{18}N_4O_5$) C, H, N.

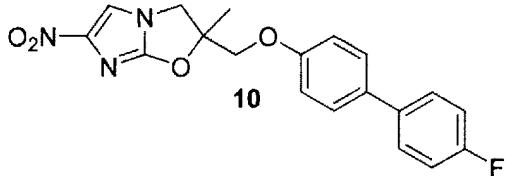
[0097] I. Синтез 4'-[²-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазол-2-ил]метокси][1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (соединение 9 таблицы 1) при использовании способа схемы 3



[0098] Реакция сочетания Сузуки йодида 100 и 4-цианофенилбороновой кислоты, как в примере 2H, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,5-1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 9 (45%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 180-181°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,70 (дт, $J=8,6, 1,8$ Гц, 2H), 7,62 (дт, $J=8,6, 1,8$ Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,53 (дт, $J=8,9, 2,6$ Гц, 2H), 6,95 (дт, $J=8,9, 2,6$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,81 (с, 3H); элементный анализ: ($C_{20}H_{16}N_4O_4$) C, H, N.

[0099] J. Синтез 2-{[(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси]метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 10 таблицы 1) при использовании способа схемы 3

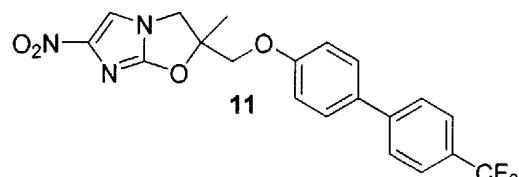


[00100] Реакция сочетания Сузуки йодида 100 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2H, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при

элюировании смесью CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 0-1% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали соединение 10 (84%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /пентан) 180-181°C;

5 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,56 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 4 H), 7,10 (тт, $J=8,7, 2,6$ Гц, 2H), 6,91 (дт, $J=8,8, 2,6$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,80 (с, 3 H); элементный анализ: ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$) C, H, N.

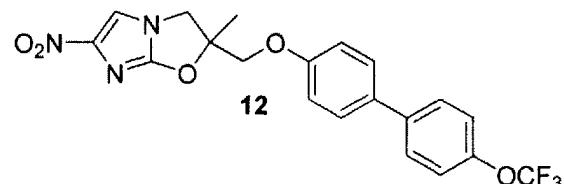
10 [0100] К. Синтез 2-метил-6-нитро-2-({[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 11 таблицы 1) при использовании способа схемы 3



20 [0101] Реакция сочетания Сузуки йодида 100 и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты, как в примере 2Н, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (головные фракции) и затем смесью 0,5% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали соединение 11 (88%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 219-220°C;

25 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,56 (с, 1 H), 7,53 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 6,95 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=10,2$ Гц, 1 H), 1,81 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$) C, H, N.

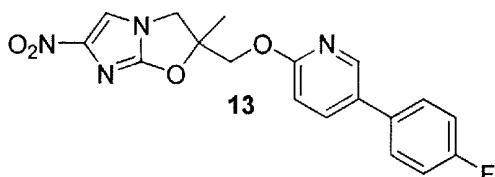
30 [0102] L. Синтез 2-метил-6-нитро-2-({[4'-трифторметокси][1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 12 таблицы 1) при использовании способа схемы 3



40 [0103] Реакция сочетания Сузуки йодида 100 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2Н, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 давали соединение 12 (90%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /пентан) 209-211°C;

45 ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,56 (с, 1H), 7,53 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 7,48 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 7,26 (м, 2H), 6,92 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 4,51 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,81 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N.

50 [0104] M. Синтез 2-({[5-(4-фторфенил)-2-пиридинил]окси}метил)-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 13 таблицы 1) при использовании способа схемы 4



5

[0105] Трифтторуксусную кислоту (25,4 мл, 0,342 моль) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 2-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазола (26) (см. пример 2Z) (2,53 г, 6,40 ммоль) и анизола (7,0 мл, 64 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) (охлаждение на водяной бане). После перемешивания

10

при комнатной температуре в течение 4 часов растворители удаляли продувкой в токе N_2 . Маслянистый остаток обрабатывали избыточным количеством твердого NaHCO_3 , затем разбавляли 15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем фильтровали. Фильтрат упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало (2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол-2-ил)метанол (101) (описано Tsubouchi et al., WO 2004033463A1, через 3 стадии, исходя из 2-хлор-4(5)-нитроимидазола (81) и 2-[(метоксиметокси)метил]-2-метилоксирана) (1,215 г, 95%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан) 174-176°C;

15

^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,09 (с, 1H), 5,41 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,64 (дд, $J=12,2, 5,6$ Гц, 1H), 3,54 (дд, $J=12,2, 5,9$ Гц, 1H), 1,51 (с, 3H); элементный анализ: $(\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4)$ C, H, N.

20

[0106] 5-Бром-2-фторпиридин (91) (0,25 мл, 2,43 ммоль) добавляли к раствору спирта 101 (200 мг, 1,01 ммоль) в безводном ДМФА (4,5 мл) в атмосфере N_2 при 0°C.

25

Полученную смесь обрабатывали 60% NaH (64 мг, 1,60 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N_2 . Снова добавляли 5-бром-2-фторпиридин (91) (0,25 мл, 2,43 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали (CO_2 /ацетон), гасили смесь лед/водный раствор NaHCO_3 (15 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (40 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (8×40 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование CH_2Cl_2 сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 0-1,5% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало 2-{{[5-бром-2-пиридинил]окси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (102) (130 мг, 36%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 151-153°C;

30

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,17 (дд, $J=2,5, 0,5$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,60 (дд, $J=8,7, 0,6$ Гц, 1H), 4,58 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,76 (с, 3H); элементный анализ: $(\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_4)$ C, H, N.

35

[0107] Перемешиваемую смесь бромида 102 (77,2 мг, 0,217 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (58 мг, 0,415 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (43,5 мг, 59,4 мкмоль)

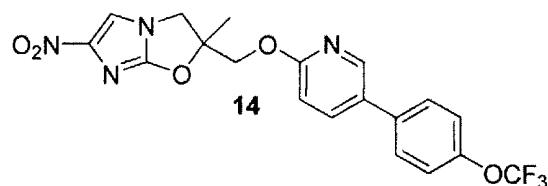
40

в ДМФА (2,3 мл), толуоле (1,6 мл) и EtOH (1,1 мл) дегазировали в течение 9 минут (вакуумный насос) и затем вводили N_2 . Добавляли 2M водный раствор Na_2CO_3 (0,55 мл, 1,1 ммоль) через шприц, перемешиваемую смесь снова дегазировали в течение 9 минут и затем вводили N_2 . Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов,

затем охлаждали, разбавляли водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (6×50 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-2% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало соединение 13 (60 мг, 74%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 162-164°C;

⁵ ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 8,28 (дд, $J=2,5, 0,6$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (ддт, $J=8,9, 5,2, 2,6$ Гц, 2H), 7,14 (тт, $J=8,7, 2,6$ Гц, 2H), 6,75 (дд, $J=8,5, 0,7$ Гц, 1H), 4,67 ¹⁰ (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 4,58 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,04 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,79 (с, 3H); APCI MC m/z 371 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

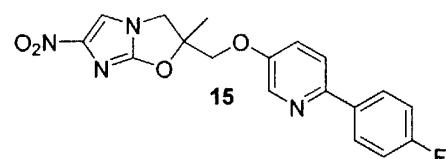
[0108] N. Синтез 2-метил-6-нитро-2-[({5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил}окси)метил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 14 таблицы 1) при использовании способа схемы 4



²⁰ [0109] Реакция сочетания Сузуки бромида 102 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2М, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 , давали соединение 14 (80%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 172-174°C;

²⁵ ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 8,31 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (широк.д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,30 (широк.д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,76 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 4,58 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,04 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 1,80 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_5$) С, Н, Н.

[0110] O. Синтез 2-({[6-(4-фторфенил)-3-пиридинил]окси}метил)-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 15 таблицы 1) при использовании способа схемы 5



[0111] Смесь 2-бром-1-[(2-метил-2-оксиранил)метил]-4-нитро-1Н-имидазола (105) (получен на стадии 2 из соединения 80 через эпоксидирование соответствующего алкена, как описано у Ding et al., WO 2008008480A2) (1,011 г, 3,86 ммоль) и 6-бром-3-пиридинола (615 мг, 3,53 ммоль) в безводном ДМФА (12 мл) в атмосфере N_2 при 0°C обрабатывали 60% NaH (180 мг, 4,50 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут и затем при 50°C в течение 4 часов реакционную смесь охлаждали (CO_2 /ацетон), гасили смесь лед/водный раствор NaHCO_3 (20 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (100 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (6×100 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-50% EtOAc /петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 50-75% EtOAc /петролейный эфир и EtOAc давало неочищенное

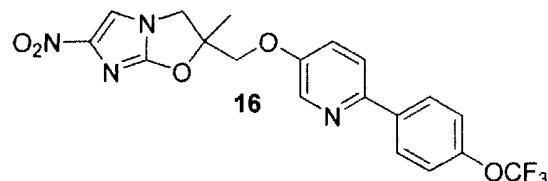
твёрдое вещество, которое затем хроматографировали на силикагеле. Элюирование CH_2Cl_2 сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 0,3-0,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало 2-{{(6-бром-3-пиридинил)окси}метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазол (106) (описано Ding et al., WO 2009120789A1, исходя из соединения 105 через аналогичную процедуру) (564 мг, 45%) в виде кремового твёрдого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан) 148-150°C;

⁵ ¹⁰ ¹⁵ ²⁰ ²⁵ ³⁰ ³⁵ ⁴⁰ ⁴⁵ ¹Н ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,14 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=3,2, 0,3$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=8,7, 0,4$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,68 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNO}_4$) C, H, N.

[0112] Реакция сочетания Сузуки бромида 106 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2М, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (головные фракции) и затем смесью 0,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали соединение 15 (74%) в виде кремового твёрдого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан) 180-181°C;

¹Н ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,32 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (ддт, $J=8,9, 5,6, 2,6$ Гц, 2H), 7,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=8,8, 3,0$ Гц, 1H), 7,27 (тт, $J=8,9, 2,6$ Гц, 2H), 4,47 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,71 (с, 3H); APCI MC m/z 371 [M+H]⁺.

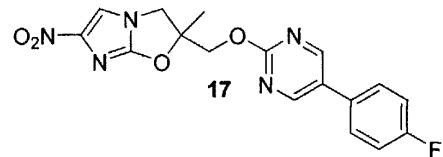
[0113] Р. Синтез 2-метил-6-нитро-2-{{(6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил)окси}метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 16 таблицы 1) при использовании способа схемы 5



[0114] Реакция сочетания Сузуки бромида 106 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2М, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,33% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (головные фракции) и затем смесью 0,33% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали соединение 16 (67%) в виде кремового твёрдого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан) 209-211°C;

¹Н ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,35 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,13 (ущир.д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,8, 3,0$ Гц, 1H), 7,44 (ущир.д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,48 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,71 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N.

[0115] Q. Синтез 7-{{[5-(4-фторфенил)-2-пиридинил]окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 17 таблицы 1) при использовании способа схемы 4



[0116] Смесь спирта 101 (см. пример 2М) (100 мг, 0,502 ммоль) и 5-бром-2-

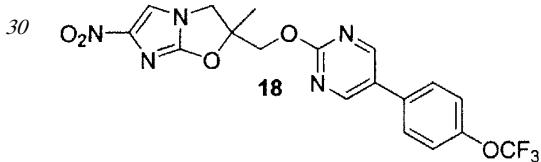
хлорпиримидина (156 мг, 0,806 ммоль) в безводном ДМФА (2,5 мл) в атмосфере N_2 при 0°С обрабатывали 60% NaH (32 мг, 0,80 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 140 минут реакционную смесь охлаждали (CO_2 /ацетон), гасили смесью лед/водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (40 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (6×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-0,25% MeOH/ CH_2Cl_2 сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 0,25-0,5% MeOH/ CH_2Cl_2 давало 2-{[(5-бром-2-пиридинил)окси]метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазол (103) (описано Ding et al., WO 2009120789 A1, исходя из соединения 101, через аналогичную процедуру) (163 мг, 91%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/ CH_2Cl_2 /гексан) 224-226°C;

¹⁵ 1H ЯМР $[(CD_3)_2SO]$ δ 8,77 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,41 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,20 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 1,70 (с, 3H); элементный анализ: $(C_{11}H_{10}BrN_5O_4)$ C, H, N.

²⁰ [0117] Реакция сочетания Сузуки бромида 103 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2М, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 0,5% MeOH/ CH_2Cl_2 давали соединение 17 (22%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 196°C разл.;

²⁵ 1H ЯМР $[(CD_3)_2SO]$ δ 8,92 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,79 (ушир.дд, $J=8,8, 5,4$ Гц, 2H), 7,34 (ушир.т, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,69 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,72 (с, 3H); элементный анализ: $(C_{17}H_{14}FN_5O_4)$ C, H, N.

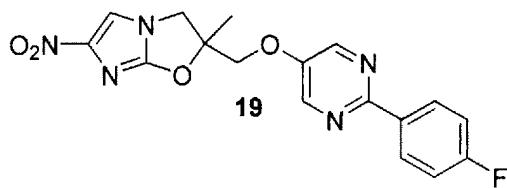
[0118] R. Синтез 2-метил-6-нитро-2-[(5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил)окси]метил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 18 таблицы 1) при использовании способа схемы 4



³⁵ [0119] Реакция сочетания Сузуки бромида 103 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2М, в течение 2 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 0,25% MeOH/ CH_2Cl_2 давали соединение 18 (80%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 227°C разл.;

⁴⁰ 1H ЯМР $[(CD_3)_2SO]$ δ 8,96 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (ушир.д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,50 (ушир.д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,70 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,72 (с, 3H); элементный анализ: $(C_{18}H_{14}F_3N_5O_5)$ C, H, N.

⁴⁵ [0120] S. Синтез 2-({[2-(4-фторфенил)-5-пиридинил]окси}метил)-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 19 таблицы 1) при использовании способа схемы 5



5 [0121] Перемешиваемую смесь 2-хлор-5-пиримидинола (107) (1,00 г, 7,66 ммоль) и хлорметилэтилового эфира (1,75 мл, 18,9 ммоль) в безводном ДМФА (2,5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (2,15 г, 15,6 ммоль). После перемешивания при комнатной 10 температуре в течение 16 часов смесь добавляли к смеси лед/водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали смесью 50% Et_2O /петролейный эфир (5×100 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. 15 Элюирование смесью 0-1% Et_2O /петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-10% Et_2O /петролейный эфир давало 2-хлор-5-(этоксиметокси)пиримидин (108) (1,27 г, 88%) в виде масла;

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,43 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 3,74 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,23 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); HRESIMS вычислено для $C_7H_{10}ClN_2O_2$ m/z [M+H] $^+$ 191,0396, 189,0425, найдено 191,0397, 189,0426.

20 [0122] Перемешиваемую смесь 4-фторфенилбороновой кислоты (282 мг, 2,02 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (199 мг, 0,272 ммоль) в толуоле (14 мл) и $EtOH$ (7 мл) дегазировали в течение 10 минут (вакуумный насос) и затем вводили N_2 . Добавляли 2M водный раствор Na_2CO_3 (3,3 мл, 6,6 ммоль) через шприц, перемешиваемую смесь снова дегазировали в течение 25 10 минут и затем вводили N_2 , с последующим добавлением хлорпиримидина 108 (260 мг, 1,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 86°C в течение 2,5 часов, затем охлаждали, разбавляли водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (5×50 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-2% Et_2O /петролейный эфир сначала давало головные фракции, 30 и последующее элюирование смесью 2% Et_2O /петролейный эфир давало 5-(этоксиметокси)-2-(4-фторфенил)пиримидин (109) (312 мг, 91%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (петролейный эфир) 42-44°C;

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,58 (с, 2H), 8,36 (ддт, $J=9,0, 5,6, 2,5$ Гц, 2H), 7,14 (тт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 35 2H), 5,30 (с, 2H), 3,77 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); HRESIMS вычислено для $C_{13}H_{13}FN_2O_2$ m/z [M+H] $^+$ 249,1034, найдено 249,1039.

40 [0123] Простой эфир 109 (301 мг, 1,21 ммоль) обрабатывали 1,25M раствором HCl в $MeOH$ (10 мл) и смесь перемешивали при 53°C в течение 4 часов. Полученный охлажденный раствор разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (5×80 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха, и остаток растирали в пентане, с получением 2-(4-фторфенил)-5-пиримидинола (111) (225 мг, 98%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (пентан) 200-202°C;

45 1H ЯМР $[(CD_3)_2SO]$ δ 10,55 (очень ушир.с, 1H), 8,42 (с, 2H), 8,29 (ддт, $J=9,1, 5,7, 2,6$ Гц, 2H), 7,28 (тт, $J=9,0, 2,6$ Гц, 2H); HRESIMS вычислено для $C_{10}H_8FN_2O$ m/z [M+H] $^+$ 191,0615, найдено 191,0616.

[0124] Смесь 2-бром-1-[(2-метил-2-оксиранил)метил]-4-нитро-1H-имидазола (105)

(получен в 2 стадии из соединения 80, через эпоксидирование соответствующего алкена, как описано Ding et al., WO 2008008480A2) (279,5 мг, 1,07 ммоль) и пиримидинола 111 (201 мг, 1,06 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали

5 60% NaH (54 мг, 1,35 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут и затем при 60°C в течение 3 часов реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (5 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (8×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха

10 и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-33% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 50% EtOAc/петролейный эфир давало 1-(2-бром-4-нитро-1Н-имиазол-1-ил)-3-{[2-(4-фторфенил)-5-пиридинил]окси}-2-метил-2-пропанол (113) (76 мг, 16%) в виде масла;

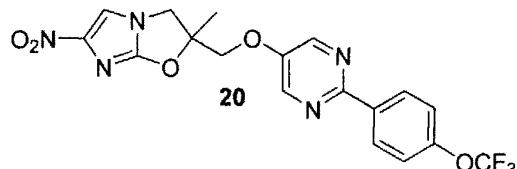
15 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,46 (с, 2H), 8,36 (ддт, J=9,0, 5,5, 2,5 Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,15 (тт, J=8,7, 2,5 Гц, 2H), 4,32 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,21 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=9,1 Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 1,43 (с, 3H); HRESIMS вычислено для C₁₇H₁₆BrFN₅O₄ m/z [M+H]⁺ 454,0345, 452,0364, найдено 454,0342, 452,0358.

20 [0125] Дальнейшее элюирование описанной выше колонки EtOAc давало неочищенное твердое вещество, которое затем очищали хроматографией на силикагеле. Элюирование смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 2-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давало соединение 19 (135 мг, 34%) в виде 25 кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 201-203°C;

¹H ЯМР 8,63 (с, 2H), 8,33 (ддт, J=9,0, 5,7, 2,6 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,32 (тт, J=8,9, 2,6 Гц, 2H), 4,57 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,53 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,42 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,22 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,71 (с, 3H); APCI MC m/z 372 [M+H]⁺.

30 [0126] Замыкание кольца спирта 113 при помощи NaH (1,8 экв.), как в примере 2A, в течение 35 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 2-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали дополнительное количество соединения 19 (67%).

35 [0127] Т. Синтез 2-метил-6-нитро-2-[(2-[4-(трифторметокси)фенил]-5-пиридинил} окси)метил]-2,3-дигидроимиазо[2,1-b][1,3]оксазола (соединение 20 таблицы 1) при использовании способа схемы 5



[0128] Реакция сочетания Сузуки хлорпиримидина 108 (см. пример 2S) и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2S выше, в течение 2 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-2% Et₂O/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 2% Et₂O/петролейный эфир давали 5-(этоксиметокси)-2-[4-(трифторметокси)фенил]пиридин (110) (91%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (петролейный эфир) 41-43°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,60 (с, 2H), 8,41 (дт, J=9,0, 2,4 Гц, 2H), 7,30 (ущир.дд, J=9,0,0,9 Гц,

2H), 5,31 (с, 2H), 3,77 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H); HRESIMS вычислено для C₁₄H₁₄F₃N₂O₃ m/z [M+H]⁺ 315,0951, найдено 315,0944.

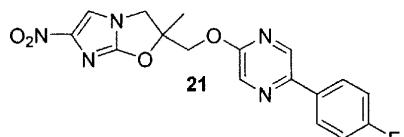
[0129] Простой эфир 110 (379 мг, 1,21 ммоль) обрабатывали 1,25M раствором HCl в MeOH (11 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и 5 затем при 53°C в течение 2 часов. Полученный охлажденный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (5×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха, и остаток растирали в пентане, с получением 2-[4-(трифторметокси)фенил]-5- 10 пиридинола (112) (305 мг, 99%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (пентан) 156- 157°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,45 (с, 2H), 8,38 (дт, J=8,9, 2,4 Гц, 2H), 7,29 (ушир.дд, J=8,9, 0,7 Гц, 2H), 5,60 (ушир.с, 1H); HRESIMS вычислено для C₁₁H₈N₂O₂ m/z [M+H]⁺ 257,0532, найдено 257,0526.

[0130] Смесь 2-бром-1-[(2-метил-2-оксиранил)метил]-4-нитро-1Н-имидазола (105) (получен в 2 стадии из соединения 80, через эпоксидирование соответствующего алкена, как описано Ding et al., WO 2008008480A2) (165 мг, 0,630 ммоль) и пиридинола 112 (160 мг, 0,625 ммоль) в безводном ДМФА (2 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 15 60% NaH (33,5 мг, 0,838 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично 20 закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут и затем при 50°C в течение 3 часов реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесь лед/водный раствор NaHCO₃ (5 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (6×50 мл). Объединенные экстракты упаривали 25 досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-33% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование EtOAc давало неочищенную смесь соединения 20 и спирта 114 с незамкнутым кольцом (95 мг). Раствор полученной смеси в безводном ДМФА (2 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (6,3 мг, 0,158 ммоль), затем 30 дегазировали, снова герметично закрывали в атмосфере N₂ и перемешивали при 0°C в течение 80 минут. Реакционную смесь гасили и подвергали обработке, как описано выше, затем продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 3-5% EtOAc/CH₂Cl₂, с получением 35 соединения 20 (62 мг, 23%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/ CH₂Cl₂/гексан) 223-225°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,66 (с, 2H), 8,40 (дт, J=8,9, 2,4 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,49 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 4,59 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,55 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,43 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,23 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,72 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₈H₁₄F₃N₅O₅) C, H, N.

[0131] U. Синтез 2-({[5-(4-фторфенил)-2-пиразинил]окси}метил)-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 21 таблицы 1) при использовании 40 способа схемы 4



[0132] Раствор спирта 101 (см. пример 2М) (350 мг, 1,76 ммоль) в безводном ДМФА

(7 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (104 мг, 2,60 ммоль) и 2,5-дигидропиразина (837 мг, 3,52 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (20 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (80 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (6×100 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давало 2-{{[5-бром-2-пиразинил)окси]метил}-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол (104) (428 мг, 68%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 198-200°C;

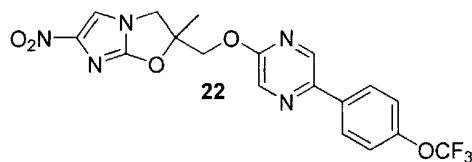
¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,44 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,40 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,19 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₁H₁₀BrN₅O₄) C, H, N.

[0133] Перемешиваемую смесь бромида 104 (140,2 мг, 0,394 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (104 мг, 0,743 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (29,8 мг, 40,7 мкмоль) в толуоле (6 мл) и EtOH (2,4 мл) дегазировали в течение 8 минут (вакуумный насос) и затем вводили N₂. Добавляли 2M водный раствор Na₂CO₃ (1,0 мл, 2,0 ммоль) через шприц и перемешиваемую смесь снова дегазировали в течение 8 минут и затем вводили N₂. Полученную смесь перемешивали при 89°C в течение 110 минут и затем охлаждали, разбавляли водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (5×50 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле.

Элюирование CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 2-3% EtOAc/CH₂Cl₂ давало соединение 21 (112 мг, 77%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 200-201°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,80 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,08 (ушир.дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,33 (ушир.т, J=8,9 Гц, 2H), 4,70 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,66 (д, J=12,5 Гц, 1H), 4,43 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,22 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,72 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₇H₁₄FN₅O₄) C, H, N.

[0134] V. Синтез 2-метил-6-нитро-2-{{[5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиразинил}окси]метил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазола (соединение 22 таблицы 1) при использовании способа схемы 4

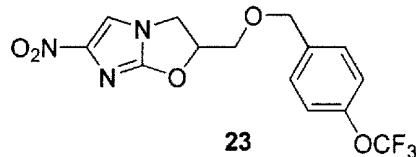


[0135] Реакция сочетания Сузуки бромида 104 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2U, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-2,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 22 (81%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 222-224°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,16 (ушир.д, J=9,1 Гц, 2H), 7,49 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,44 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,22

(д, $J=11,0$ Гц, 1Н), 1,73 (с, 3Н); элементный анализ: ($C_{18}H_{14}F_3N_5O_5$) С, Н, N.

[0136] W. Синтез 6-нитро-2-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 23 таблицы 1) при использовании способа схемы 6



10 [0137] Смесь глицидола (115) (303 мг, 4,09 ммоль) и 4-(трифторметокси)бензилбромида (0,810 мл, 5,06 ммоль) в безводном ДМФА (6 мл) в атмосфере N_2 при 0°C обрабатывали 60% NaH (246 мг, 6,15 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 7 часов смесь охлаждали (CO_2 /ацетон), гасили смесью лед/водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл), добавляли к воде (100 мл) и экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Экстракты промывали насыщенным раствором соли (100 мл), упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-5% Et_2O /петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 5-10% Et_2O /петролейный эфир давало 2-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)оксиран (116) (625 мг, 62%) в виде масла;

15

1^Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,38 (дт, $J=8,7, 2,3$ Гц, 2Н), 7,20 (ушир.дд, $J=8,7, 0,7$ Гц, 2Н), 4,62 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 4,56 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 3,82 (дд, $J=11,5, 2,8$ Гц, 1Н), 3,43 (дд, $J=11,5, 6,0$ Гц, 1Н), 3,21 (м, 1Н), 2,82 (дд, $J=4,9, 4,2$ Гц, 1Н), 2,63 (дд, $J=5,0, 2,7$ Гц, 1Н); HRESIMS

20 вычислено для $C_{11}H_{11}F_3NaO_3$ m/z [M+Na]⁺ 271,0552, найдено 271,0557.

25 [0138] Взаимодействие эпоксида 116 с 2-бром-4(5)-нитроимидазолом (80), как в примере 2А, при 107°C в течение 13 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/ CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 1-2% EtOAc/ CH_2Cl_2 давали 1-(2-бром-4-нитро-1Н-имиазол-1-ил)-3-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}-2-пропанол (118) (61%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 80-81°C;

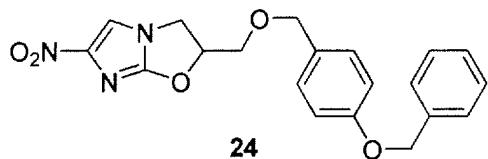
30 1^Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,95 (с, 1Н), 7,35 (дт, $J=8,7, 2,3$ Гц, 2Н), 7,23 (ушир.д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,20 (дд, $J=13,6, 2,9$ Гц, 1Н), 4,14 (м, 1Н), 4,07 (дд, $J=13,4, 7,1$ Гц, 1Н), 3,59 (дд, $J=9,6, 4,2$ Гц, 1Н), 3,46 (дд, $J=9,6, 5,3$ Гц, 1Н), 2,61 (д, $J=5,0$ Гц, 1Н); HRESIMS вычислено для $C_{14}H_{14}BrF_3N_3O_5$ m/z [M+H]⁺ 442,0044, 440,0063, найдено 442,0044, 440,0061; элементный анализ: ($C_{14}H_{13}BrF_3N_3O_5$) Н, N. С: вычислено, 38,20; найдено, 38,61.

35 [0139] Замыкание кольца спирта 118 при помощи NaH, как в примере 2А, в течение 65 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 давали соединение 23 (90%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 134-135°C;

40 1^Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,53 (с, 1Н), 7,29 (дт, $J=8,7, 2,1$ Гц, 2Н), 7,20 (ушир.д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 5,42 (м, 1Н), 4,32 (дд, $J=10,0, 8,6$ Гц, 1Н), 4,26 (дд, $J=10,0, 6,5$ Гц, 1Н), 3,89 (дд, $J=11,3, 3,9$ Гц, 1Н), 3,78 (дд, $J=11,3, 3,5$ Гц, 1Н); элементный анализ: ($C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$) С, Н, N.

45 [0140] X. Синтез 2-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-6-нитро-2,3-дигидроимидазо

[2,1-b][1,3]оксазола (соединение 24 таблицы 1) при использовании способа схемы 6



[0141] Алкилирование глицидола (115) при помощи 4-(бензилокси)бензилхлорида, как в примере 2W, в течение 10 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-7,5% Et_2O /петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 7,5-10% Et_2O /петролейный эфир давали неочищенное масло, которое 10 затем хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-50% CH_2Cl_2 /петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее 15 элюирование смесью 50-66% CH_2Cl_2 /петролейный эфир давало 2-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)оксиран (117) (32%) (описано Cousse et al., EP 187096A1, исходя из эпихлоргидрина и 4-(бензилокси)бензилового спирта) в виде масла;

¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,45-7,29 (м, 5H), 7,27 (дт, $J=8,8, 2,3$ Гц, 2H), 6,95 (дт, $J=8,7, 2,5$ Гц, 2H), 4,54 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,72 (дд, $J=11,5, 3,2$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=11,4, 5,8$ Гц, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,79 (дд, $J=5,0, 4,2$ Гц, 1H), 2,60 (дд, $J=5,1, 2,7$ Гц, 1H);

20 HRESIMS вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ m/z [M+Na]⁺ 293,1148, найдено 293,1143.

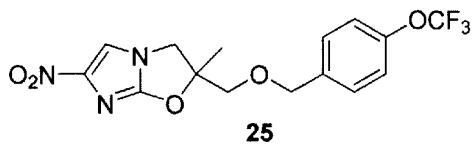
[0142] Взаимодействие эпоксида 117 с 2-бром-4(5)-нитроимидазолом (80), как в примере 2A, при 108°C в течение 14 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (головные фракции) и затем смесью 2-4% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали 1-{[4-(бензилокси)бензил]окси}-3-(2-бром-4-нитро-25 1H-имидазол-1-ил)-2-пропанол (119) (73%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 122-123°C;

¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,88 (с, 1H), 7,46-7,30 (м, 5H), 7,24 (дт, $J=8,6, 2,4$ Гц, 2H), 6,98 (дт, $J=8,7, 2,4$ Гц, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,52 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,18-4,01 (м, 3H), 3,55 (дд, $J=9,7, 4,0$ Гц, 1H), 3,39 (дд, $J=9,6, 5,1$ Гц, 1H), 2,48 (д, $J=5,3$ Гц, 1H); элементный анализ: $(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_5)$ C, H, N.

[0143] Замыкание кольца спирта 119 при помощи NaN , как в примере 2A, в течение 80 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 1-2% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали соединение 24 (88%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 123-124°C;

¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,50 (с, 1H), 7,45-7,29 (м, 5H), 7,19 (дт, $J=8,7, 2,4$ Гц, 2H), 6,95 (дт, $J=8,6, 2,4$ Гц, 2H), 5,37 (м, 1H), 4,54 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 4,27 (дд, $J=10,0, 8,5$ Гц, 1H), 4,22 (дд, $J=10,0, 6,5$ Гц, 1H), 3,82 (дд, $J=11,2, 4,2$ Гц, 1H), 3,73 (дд, $J=11,2, 3,6$ Гц, 1H); элементный анализ: $(\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5)$ C, H, N.

[0144] Y. Синтез 2-метил-6-нитро-2-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазола (соединение 25 таблицы 1) при использовании способа схемы 6



[0145] Раствор 2-метил-2-пропен-1-ола (120) (2,34 мл, 27,8 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл, затем 2×2 мл для промывки) добавляли к суспензии 60% NaH (1,32 г, 33,1 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в атмосфере N₂ при 0°C, и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли 4-(трифторметокси)бензилбромид (5,1 мл, 31,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа.

Полученную смесь добавляли к смеси лед/водный раствор NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали 25% EtOAc/петролейный эфир (2×200 мл) и 50% EtOAc/петролейный эфир (3×200 мл). Экстракты промывали водой (200 мл), летучие растворители удаляли и остаточное масло хроматографировали на силикагеле. Элюирование петролейным эфиром сначала давало головные фракции, затем последующее элюирование смесью 0-15% CH₂Cl₂/петролейный эфир давало 1-{[(2-метил-2-пропенил)окси]метил}-4-(трифторметокси)бензол (121) (6,57 г, 96%) в виде масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии;

¹⁵ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,37 (дт, J=8,7, 2,3 Гц, 2H), 7,19 (ушир.д, J=8,0 Гц, 2H), 5,00 (м, 1H), 4,94 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 1,77 (с, 3H).

[0146] Эпоксидирование алкена 121 при использовании 3-хлорпербензойной кислоты, как в примере 2G, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-15% CH₂Cl₂/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 15-75% CH₂Cl₂/петролейный эфир и CH₂Cl₂ давали 2-метил-2-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)оксиран (123) (93%) в виде масла;

¹⁶ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,37 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 7,19 (ушир.д, J=7,9 Гц, 2H), 4,59 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,54 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,61 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,44 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,75 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,64 (д, J=4,9 Гц, 1H), 1,40 (с, 3H); HRESIMS (NH₃) вычислено для

C₁₂H₁₇F₃O₃N m/z [M+H+NH₃]⁺ 280,1161, найдено 280,1144.

[0147] Взаимодействие эпоксида 123 с 2-бром-4(5)-нитроимидазолом (80), как в примере 2A, при 108°C в течение 15 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ давали 1-(2-бром-4-нитро-1Н-имида-1-ил)-2-метил-3-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}-2-пропанол (125) (94%) в виде бледно-желтого масла;

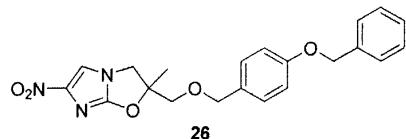
¹⁷ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,00 (с, 1H), 7,33 (дт, J=8,6, 2,3 Гц, 2H), 7,22 (ушир.д, J=8,0 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,15 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,04 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,39 (с, 2H), 2,51 (с, 1H), 1,22 (с, 3H); HRESIMS вычислено для C₁₅H₁₆BrF₃N₃O₅ m/z [M+H]⁺ 456,0200, 454,0220, найдено 456,0197, 454,0221.

[0148] Замыкание кольца спирта 125 при помощи NaH, как в примере 2A, в течение 80 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 25 (87%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 110-111°C;

¹⁸ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,50 (с, 1H), 7,26 (ушир.д, J=8,4 Гц, 2H), 7,19 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 4,59 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,56 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,36 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,91 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,72 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,59 (д, J=10,6 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) С, Н, N.

[0149] Z. Синтез 2-{[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-2-метил-6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола (соединение 26 таблицы 1) при использовании

способа схемы 6



[0150] Раствор 2-метил-2-пропен-1-ола (120) (1,17 мл, 13,9 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл, затем 2×1 мл для промывки) добавляли к суспензии 60% NaH (674 мг, 16,9 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) в атмосфере N₂ при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли раствор 4-(бензилокси)бензилхлорида (3,87 г, 16,6 ммоль) в безводном ДМФА (6 мл, затем 2×2 мл для промывки) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь добавляли к смеси лед/водный раствор NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Экстракты промывали водой (100 мл), EtOAc удаляли и остаточное масло хроматографировали на силикагеле. Элюирование петролейным эфиром сначала давало головные фракции, 15 затем последующее элюирование смесью 0-25% CH₂Cl₂/петролейный эфир давало 1-(бензилокси)-4-{{(2-метил-2-пропенил)окси}метил}бензол (122) (описано Wennerberg et al., 1999, через алкилирование 4-(бензилокси)бензилового спирта) (3,48 г, 93%) в виде масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии;

20 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,45-7,28 (м, 5H), 7,27 (дт, J=8,5, 2,4 Гц, 2H), 6,95 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,99 (м, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 1,76 (с, 3H).

[0151] Эпоксидирование алкена 122 при использовании 3-хлорпербензойной кислоты, как в примере 2G, в течение 2,5 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 50% CH₂Cl₂/петролейный эфир (головные фракции) 25 и затем смесью 50-80% CH₂Cl₂/петролейный эфир и CH₂Cl₂ давали 2-{{[4-(бензилокси)бензил]окси}метил}-2-метилоксиран (124) (95%) в виде масла;

20 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,45-7,29 (м, 5H), 7,26 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 6,95 (дт, J=8,7, 2,5 Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,52 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,47 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,42 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,73 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,62 (д, J=4,9 Гц, 1H), 1,39 (с, 3H); HRESIMS вычислено для C₁₈H₂₀O₃ m/z (M⁺) 284,1412, найдено 284,1416.

[0152] Взаимодействие эпоксида 124 с 2-бром-4(5)-нитроимидазолом (80), как в примере 2A, при 108°C в течение 16 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 1-{{[4-(бензилокси)бензил]окси}-3-(2-бром-4-нитро-1Н-имидазол-1-ил)-2-метил-2-пропанол (126) (100%) в виде светло-желтого масла;

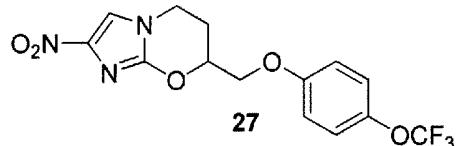
40 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,94 (с, 1H), 7,46-7,30 (м, 5H), 7,22 (дт, J=8,6, 2,4 Гц, 2H), 6,98 (дт, J=8,7, 2,5 Гц, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,50 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,47 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,00 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,34 (с, 2H), 2,55 (с, 1H), 1,17 (с, 3H); HRESIMS вычислено для C₂₁H₂₃BrN₃O₅ m/z [M+H]⁺ 478,0796, 476,0816, найдено 478,0792, 476,0809.

[0153] Замыкание кольца спирта 126 при помощи NaH (1,5 экв.), как в примере 2A, в течение 80 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при 45 элюировании CH₂Cl₂ давали соединение 26 (97%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 130-131°C;

1H ЯМР (CDCl₃) δ 7,48 (с, 1H), 7,45-7,29 (м, 5H), 7,16 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 6,94 (дт,

$J=8,7, 2,4$ Гц, 2Н), 5,06 (с, 2Н), 4,52 (д, $J=11,7$ Гц, 1Н), 4,47 (д, $J=11,7$ Гц, 1Н), 4,32 (д, $J=10,0$ Гц, 1Н), 3,86 (д, $J=10,0$ Гц, 1Н), 3,67 (д, $J=10,6$ Гц, 1Н), 3,53 (д, $J=10,6$ Гц, 1Н), 1,62 (с, 3Н); элементный анализ: $(C_{21}H_{21}N_3O_5)$ С, Н, N.

[0154] АА. Синтез 2-нитро-7-{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-б][1,3]оксазина (соединение 27 таблицы 1) при использовании способа схемы 7



[0155] 4-Бром-1-бутен (2,65 мл, 26,1 ммоль) добавляли к смеси 2-хлор-4(5)-нитроимидазола (81) (2,50 г, 17,0 ммоль) и K_2CO_3 (7,88 г, 57,0 ммоль) в безводном ДМФА (12 мл) в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при $66^{\circ}C$ в течение 12 часов.

15 Полученную охлажденную смесь добавляли к смеси лед/водный раствор $NaHCO_3$ (140 мл) и экстрагировали смесью 50% EtOAc/петролейный эфир (5×100 мл). Экстракты промывали водой (100 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-10% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 10-20% EtOAc/петролейный эфир давало 1-(3-бутенил)-2-хлор-4-нитро-1Н-имида²⁰зол (127) (2,82 г, 82%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (Et₂O/пентан) 56-58°C;

¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,72 (с, 1Н), 5,74 (ддт, $J=17,1, 10,2, 6,9$ Гц, 1Н), 5,18 (дкв, $J=10,3, 1,0$ Гц, 1Н), 5,12 (дкв, $J=17,1, 1,3$ Гц, 1Н), 4,09 (т, $J=6,9$ Гц, 2Н), 2,58 (квт, $J=6,9, 1,1$ Гц, 2Н);

25 HRESIMS вычислено для $C_7H_9ClN_3O_2$ m/z [M+H]⁺ 204,0349, 202,0378, найдено 204,0350, 202,0377.

30 [0156] Эпоксидирование алкена 127 при использовании 3-хлорпербензойной кислоты, как в примере 2G, в течение 50 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-10% EtOAc/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 20-30% EtOAc/петролейный эфир сначала давали восстановленный алкен 127 (0,49 г, 17%). Элюирование смесью 0-5% Et₂O/CH₂Cl₂ давало неочищенный продукт, который затем хроматографировали на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0-5% Et₂O/CH₂Cl₂, с получением 2-хлор-4-нитро-1-[2-(2-оксиринил)этил]-1Н-имида³⁵зола (129) (73%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 51-52°C;

40 ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,81 (с, 1Н), 4,28-4,16 (м, 2Н), 2,98-2,92 (м, 1Н), 2,85 (дд, $J=4,7, 4,0$ Гц, 1Н), 2,53 (дд, $J=4,8, 2,6$ Гц, 1Н), 2,35-2,25 (м, 1Н), 1,87-1,77 (м, 1Н); HRESIMS вычислено для $C_7H_9ClN_3O_3$ m/z [M+H]⁺ 220,0298, 218,0327, найдено 220,0297, 218,0322.

45 [0157] 4-Трифторметоксиленол (0,375 мл, 2,89 ммоль) добавляли к смеси эпоксида 129 (250 мг, 1,15 ммоль) и порошкообразного K_2CO_3 (558 мг, 4,04 ммоль) в безводном 2-бутаноне (3 мл) в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при $81^{\circ}C$ в течение 12 часов.

50 Полученную охлажденную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (4×50 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-25% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 25-33% EtOAc/петролейный эфир давало 4-(2-хлор-

4-нитро-1Н-имида́зол-1-ил)-1-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-бутанол (130) (306 мг, 67%) в виде бледно-желтого масла;

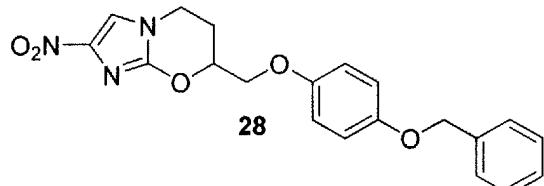
⁵ ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,85 (с, 1H), 7,16 (ушир.дд, $J=9,1, 0,8$ Гц, 2H), 6,88 (дт, $J=9,2, 3,0$ Гц, 2H), 4,37-4,24 (м, 2H), 4,02-3,93 (м, 2H), 3,86 (дд, $J=10,0, 7,8$ Гц, 1H), 2,47 (дд, $J=4,2, 1,1$ Гц, 1H), 2,13-1,98 (м, 2H); HRESIMS вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,0540, 396,0569, найдено 398,0538, 396,0567.

¹⁰ [0158] Дальнейшее элюирование указанной выше колонки смесью 66% EtOAc/петролейный эфир давало неочищенное твердое вещество (72 мг), которое затем хроматографировали на силикагеле. Элюирование CH_2Cl_2 давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 0-3% EtOAc/ CH_2Cl_2 давало соединение 27 (61 мг, 15%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 138-140°C;

¹⁵ ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,45 (с, 1H), 7,17 (ушир.дд, $J=9,1, 0,7$ Гц, 2H), 6,91 (дт, $J=9,2, 3,0$ Гц, 2H), 4,75 (м, 1H), 4,31 (дд, $J=10,2, 4,3$ Гц, 1H), 4,26-4,09 (м, 3H), 2,52-2,32 (м, 2H); элементный анализ: ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$) С, Н, Н.

²⁰ [0159] Перемешиваемый раствор спирта 130 (305 мг, 0,771 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) в атмосфере N_2 при 0°C обрабатывали 60% NaH (49 мг, 1,23 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов реакционную смесь охлаждали (CO_2 /ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO_3 (10 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (40 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (6×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. ²⁵ Элюирование смесью 25-40% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 50-66% EtOAc/петролейный эфир давало дополнительное количество соединения 27 (217 мг, 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества (см. данные выше).

³⁰ [0160] ВВ. Синтез 7-{[4-(бензилокси)фенокси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имида́зо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 28 таблицы 1) при использовании способа схемы 7



⁴⁰ [0161] Смесь 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) (2,50 г, 13,0 ммоль), 4-бром-1-бутена (2,00 мл, 19,7 ммоль) и K_2CO_3 (5,39 г, 39,0 ммоль) в безводном ДМФА (25 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 73°C в течение 4,5 часов. Полученную охлажденную смесь добавляли к смеси лед/водный раствор NaHCO_3 (200 мл) и экстрагировали EtOAc (4×200 мл). Экстракты промывали водой (200 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-10% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 20% EtOAc/петролейный эфир давало 2-бром-1-(3-бутенил)-4-нитро-1Н-имида́зол (128) (2,96 г, 92%) в виде бледно-желтого воскообразного твердого вещества: т.пл. 28-30°C;

⁴⁵ ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,77 (с, 1H), 5,75 (ддт, $J=17,1, 10,2, 6,9$ Гц, 1H), 5,18 (дкв, $J=10,2, 1,1$ Гц, 1H), 5,12 (дкв, $J=17,1, 1,4$ Гц, 1H), 4,09 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,59 (квт, $J=6,9, 1,2$ Гц, 2H);

HRFABMS вычислено для $C_7H_9BrN_3O_2$ m/z [M+H]⁺ 247,9858, 245,9878, найдено 247,9860, 245,9882.

[0162] Тетраоксид осмия (3,75 мл 4% водного раствора, 0,614 ммоль) добавляли к раствору алкена 128 (3,00 г, 12,2 ммоль) и 4-метилморфолин N-оксида (2,16 г, 18,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (75 мл) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученный осадок выделяли фильтрованием, промывали CH_2Cl_2 и воды и затем сушили, с получением 4-(2-бром-4-нитро-1Н-имиазол-1-ил)-1,2-бутандиола (131) (2,39 г, 70%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (ТГФ/Et₂O/пентан) 99-

10 101°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,55 (с, 1H), 4,77 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,58 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,14 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,34 (дт, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 3,24 (дт, J=10,7, 5,9 Гц, 1H), 1,98 (дтд, J=13,7, 7,9, 3,2 Гц, 1H), 1,69 (ддд, J=13,6, 9,1, 7,4, 6,0 Гц, 1H); элементный анализ: (C₇H₁₀BrN₃O₄)

15 С, Н, N.

[0163] Полученный выше фильтрат добавляли к смеси лед/водный раствор Na_2SO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Водный слой насыщали солью и затем экстрагировали EtOAc (7×100 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 50-67% EtOAc/петролейный 20 эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 67% EtOAc/петролейный эфир и EtOAc давало дополнительное количество диола 131 (728 мг, 21%).

[0164] Триизопропилсилилхлорид (2,50 мл, 11,7 ммоль) добавляли к раствору диола 131 (3,11 г, 11,1 ммоль) и имидазола (1,66 г, 24,4 ммоль) в безводном ДМФА (30 мл) в 25 атмосфере N₂ и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную смесь добавляли к смеси лед-вода (200 мл) и экстрагировали EtOAc (4×200 мл). Экстракты промывали водой (200 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-20% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 20-33% EtOAc/петролейный эфир давало 4-(2-бром-4-нитро-1Н-имиазол-1-ил)-1-[триизопропилсилил]окси]-2-бутанол (132) (4,60 г, 95%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 90-91°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,89 (с, 1H), 4,24 (дд, J=7,7, 6,2 Гц, 2H), 3,74 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H),

35 3,62 (м, 1H), 3,53 (дд, J=9,6, 6,8 Гц, 1H), 2,59 (д, J=3,8 Гц, 1H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,17-1,03 (м, 21H); элементный анализ: (C₁₆H₃₀BrN₃O₄Si) С, Н, N.

[0165] Перемешиваемый раствор спирта 132 (2,45 г, 5,61 ммоль) в безводном ДМФА (25 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (388 мг, 9,70 ммоль), затем

40 быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (20 мл), разбавляли ледяной водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (8×80 мл). Экстракты промывали насыщенным раствором соли (100 мл), затем упаривали досуха и остаток

45 хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-25% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 25% EtOAc/петролейный эфир давало 2-нитро-7-{{(триизопропилсилил)окси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имиазо[2,1-*b*][1,3]оксазин (133) (1,77 г, 89%) в виде бледно-желтого твердого

вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 121-123°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,42 (с, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,17 (дд, J=12,3, 5,8, 3,7 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=12,3, 10,3, 5,4 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=10,7, 5,8 Гц, 1H), 2,37 (ддд, J=14,5, 5,5, 3,6, 2,8 Гц, 1H), 2,27 (дтд, J=14,5, 10,1, 5,8 Гц, 1H), 1,17-1,03 (м, 21H);
5 элементный анализ: (C₁₆H₂₉N₃O₄Si) C, H, N.

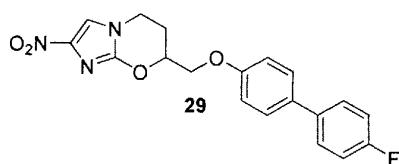
[0166] Суспензию силилового эфира 133 (1,627 г, 4,58 ммоль) в 1% растворе HCl в 95% EtOH (условия десилилирования описаны Cunico et al., 1980) (58 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 35 часов. Полученный раствор охлаждали 10 (CO₂/ацетон), нейтрализовали добавлением по каплям 7M NH₃ в MeOH (7 мл) при перемешивании, затем концентрировали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-2% MeOH/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 2% MeOH/CH₂Cl₂ давало (2-нитро-6,7-дигидро-15 5H-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин-7-ил)метанол (134) (877 мг, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (ТГФ/MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 179-181°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,04 (с, 1H), 5,12 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,48 (дтд, J=10,2, 4,7, 2,5 Гц, 1H), 4,13 (ддд, J=12,5, 5,8, 3,0 Гц, 1H), 4,04 (ддд, J=12,4, 11,0, 5,1 Гц, 1H), 3,64 (м, 2H), 2,18 (дтд, J=14,4, 5,0, 2,8 Гц, 1H), 2,03 (дтд, J=14,4, 10,6, 5,7 Гц, 1H); элементный анализ:
20 (C₇H₉N₃O₄) C, H, N.

[0167] Диэтилазодикарбоксилат (0,070 мл, 0,45 ммоль) добавляли по каплям к суспензии спирта 134 (52,4 мг, 0,263 ммоль), трифенилфосфина (104 мг, 0,397 ммоль) и 4-(бензилокси)фенола (79,5 мг, 0,397 ммоль) в безводном ТГФ (1,0 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 51 часа. Растворитель удаляли и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 4% EtOAc/CH₂Cl₂ давало неочищенное твердое вещество, которое затем 25 хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-33% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 4% MeOH/CH₂Cl₂ давало соединение 28 (36 мг, 36%) в виде кремового твердого вещества: т.пл.
30 (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 222-224°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,07 (с, 1H), 7,46-7,28 (м, 5H), 6,99-6,89 (м, 4H), 4,86 (м, 1H), 4,27-35 4,14 (м, 3H), 4,09 (ддд, J=12,5, 10,9, 5,2 Гц, 1H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H); элементный анализ: (C₂₀H₁₉N₃O₅·0,25H₂O) C, H, N.

[0168] СС. Синтез 7-{[(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5H-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 29 таблицы 1) при использовании способа схемы 7



45 [0169] Диэтилазодикарбоксилат (0,070 мл, 0,45 ммоль) добавляли по каплям к суспензии оксазинового спирта 134 (см. пример 2В выше) (251 мг, 1,26 ммоль), трифенилфосфина (448 мг, 1,71 ммоль) и 4-иодфенола (377 мг, 1,71 ммоль) в безводном ТГФ (3,0 мл) при 0°C в атмосфере N₂ и полученную смесь перемешивали при комнатной

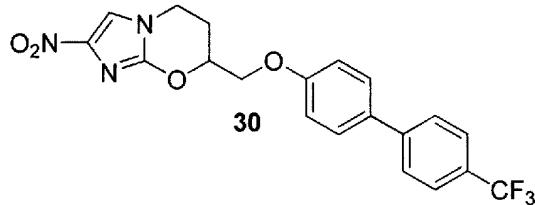
температуре в течение 32 часов. Растворитель удаляли и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование CH_2Cl_2 сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 0-2% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало неочищенное твердое вещество, которое 5 затем хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-50% $\text{EtOAc}/$ петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало 7-[(4-иодфенокси)метил]-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин (135) (433 мг, 86%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$) 224-227°C;

10 ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,08 (с, 1H), 7,62 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,86 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 4,89 (м, 1H), 4,31 (дд, $J=11,1, 3,4$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=11,1, 5,8$ Гц, 1H), 4,18 (ддд, $J=12,6, 5,8, 3,0$ Гц, 1H), 4,09 (ддд, $J=12,5, 10,8, 5,2$ Гц, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H); элементный анализ: $(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}_4)$ C, H, N.

15 [0170] Перемешиваемую смесь йодида 135 (50,1 мг, 0,125 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (31,5 мг, 0,225 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,1 мг, 0,019 ммоль) в толуоле (1 мл), EtOH (0,6 мл) и ДМФА (1,5 мл) дегазировали в течение 5 минут (вакуумный насос) и затем вводили N_2 . Добавляли 2M водный раствор Na_2CO_3 (0,40 мл, 0,80 ммоль) через шприц, перемешиваемую смесь снова дегазировали в течение 5 20 минут и затем вводили N_2 . Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 90 минут, затем охлаждали, разбавляли водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×50 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток 25 хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-2% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало соединение 29 (42 мг, 91%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{пентан}$) 217-219°C;

10 ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,09 (с, 1H), 7,66 (ддт, $J=8,9, 5,4, 2,7$ Гц, 2H), 7,60 (дт, $J=8,8, 2,6$ Гц, 2H), 7,25 (тт, $J=8,9, 2,7$ Гц, 2H), 7,09 (дт, $J=8,8, 2,6$ Гц, 2H), 4,93 (м, 1H), 4,37 (дд, $J=11,1, 3,4$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J=11,1, 5,7$ Гц, 1H), 4,20 (ддд, $J=12,6, 5,8, 3,0$ Гц, 1H), 4,11 (ддд, $J=12,5, 10,8, 5,2$ Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,29-2,16 (м, 1H); элементный анализ: $(\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4)$ C, H, N.

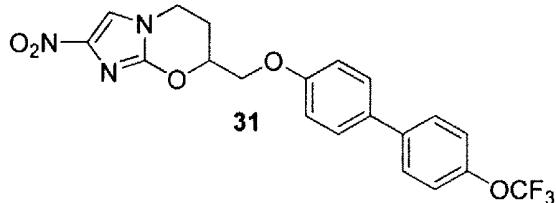
30 [0171] DD. Синтез 2-нитро-7-({[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 30 таблицы 1) при 35 использовании способа схемы 7



45 [0172] Реакция сочетания Сузуки йодида 135 и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты, как в примере 2С выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (головные фракции) и затем смесью 1-2% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давали соединение 30 (88%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{пентан}$) 242-245°C;

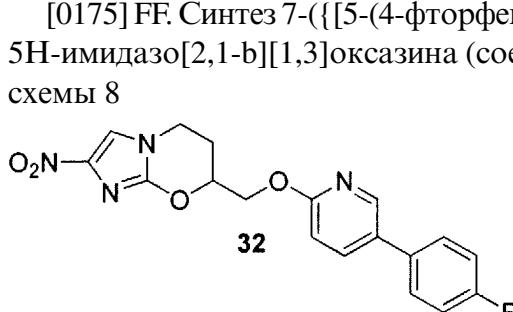
5 ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8,09 (с, 1H), 7,86 (ушир.д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,77 (ушир.д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,72 (дтт, $J=8,9, 2,5$ Гц, 2H), 7,14 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 4,94 (м, 1H), 4,40 (дд, $J=11,1, 3,4$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=11,1, 5,8$ Гц, 1H), 4,21 (ддд, $J=12,5, 5,8, 3,0$ Гц, 1H), 4,12 (ддд, $J=12,5, 10,9, 5,2$ Гц, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,29-2,17 (м, 1H); элементный анализ: $(\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4)$ С, Н, N.

10 [0173] ЕЕ. Синтез 2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 31 таблицы 1) при использовании способа схемы 7



20 [0174] Реакция сочетания Сузуки йодида 135 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2СС выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 31 (89%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 197-199°C;

25 [0175] ЕЕ. Синтез 7-({[5-(4-фторфенил)-2-пиридинил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 32 таблицы 1) при использовании способа схемы 8



35 [0176] 5-Бром-2-фторпиридин (91) (0,52 мл, 5,05 ммоль) добавляли к раствору оксазинового спирта 134 (см. пример 2ВВ) (500 мг, 2,51 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в атмосфере N₂ при 0°C. Полученную смесь обрабатывали 60% NaH (151 мг, 3,78 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. Снова добавляли 5-бром-2-фторпиридин (91) (0,52 мл, 5,05 ммоль), смесь 40 перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов, затем охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесь лед/водный раствор NaHCO₃ (30 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (8×100 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. 45 Элюирование смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 2-4% EtOAc/CH₂Cl₂ давало 7-{{(5-бром-2-пиридинил)окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (136) (778 мг, 87%) в

виде белого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 182-184°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,30 (дд, J=2,6, 0,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,95 (дд, J=8,8, 2,6 Гц,

1H), 6,91 (дд, J=8,8, 0,6 Гц, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,58 (дд, J=12,0, 3,3 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,17 (ддд, J=12,6, 5,8, 2,8 Гц, 1H), 4,09 (ддд, J=12,5, 11,0, 5,2 Гц, 1H), 2,34-2,26 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

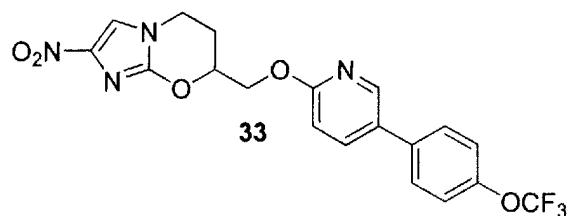
[0177] Реакция сочетания Сузуки бромида 136 и 4-фторфенилбороновой кислоты (2,0 экв.), как в примере 2M, в течение 2,5 часов, с последующей хроматографией

10 продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-3% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 3% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 32 (91%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 180-181°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,47 (дд, J=2,5, 0,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,6, 2,6 Гц,

15 1H), 7,72 (ддт, J=8,9, 5,4, 2,7 Гц, 2H), 7,30 (тт, J=8,9, 2,7 Гц, 2H), 6,98 (дд, J=8,6, 0,6 Гц, 1H), 4,94 (м, 1H), 4,64 (дд, J=12,0, 3,4 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=12,0, 6,1 Гц, 1H), 4,19 (ддд, J=12,6, 5,8, 2,7 Гц, 1H), 4,10 (ддд, J=12,4, 11,1, 5,1 Гц, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,26-2,13 (м, 1H); APCI MC m/z 371 [M+H]⁺.

[0178] GG. Синтез 2-нитро-7-[(5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил]окси)метил]-6,7-дигидро-5H-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 33 таблицы 1) при 20 использовании способа схемы 8

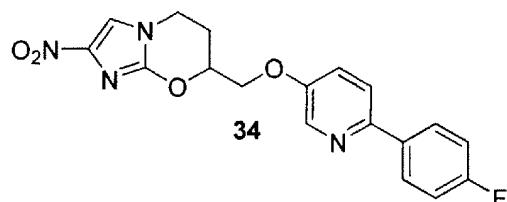


[0179] Реакция сочетания Сузуки бромида 136 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 2,5 часов, с последующей хроматографией 30 продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0-2,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 33 (90%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 161-163°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,53 (ушир.д, J=8,7

35 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,30 (ушир.д, J=8,1 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,72 (дд, J=11,7, 5,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=11,7, 4,9 Гц, 1H), 4,21 (ддд, J=12,4, 5,8, 3,4 Гц, 1H), 4,13 (ддд, J=12,4, 10,4, 5,5 Гц, 1H), 2,48-2,30 (м, 2H); элементный анализ: (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

[0180] HH. Синтез 7-(([6-(4-фторфенил)-3-пиридинил]окси)метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5H-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 34 таблицы 1) при 40 использовании способа схемы 8



[0181] Смесь эпоксида 129 (см. пример 2AA) (1,004 г, 4,61 ммоль), 6-бром-3-пиридинола (4,015 г, 23,1 ммоль) и порошкообразного K₂CO₃ (3,319 г, 24,0 ммоль) в

безводном 2-бутаноне (10 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 82-85°C в течение 28 часов. Полученную охлажденную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали смесью 25% EtOAc/CH₂Cl₂ (3×100 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток

хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-40% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 40% EtOAc/петролейный эфир давало 1-[(6-бром-3-пиридинил)окси]-4-(2-хлор-4-нитро-1Н-имидацол-1-ил)-2-бутанол (137) (667 мг, 37%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/пентан) 112-114°C;

¹⁰ ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,56 (с, 1H), 8,12 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 5,28 (ущир.д, J=4,5 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=14,0, 5,8 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=14,2, 7,3 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=10,0, 4,9 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=10,0, 5,5 Гц, 1H), 3,82 (м, 1H), 2,06 (дтд, J=13,9, 7,7, 3,4 Гц, 1H), 1,90 (ддт, J=13,7, 9,2, 6,7 Гц, 1H); HRESIMS вычислено для C₁₂H₁₃BrClN₄O₄ m/z [M+H]⁺ 394,9754, 392,9782, 390,9803, найдено 394,9753, 392,9777, 390,9797.

[0182] Дальнейшее элюирование указанной выше колонки EtOAc давало неочищенное вещество с замкнутым кольцом, которое затем хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-0,5% MeOH/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и ²⁰ последующее элюирование смесью 0,5% MeOH/CH₂Cl₂ давало 7-{{(6-бром-3-пиридинил)окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидацо[2,1-b][1,3]оксазин (138) (51 мг, 3%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 200-202°C;

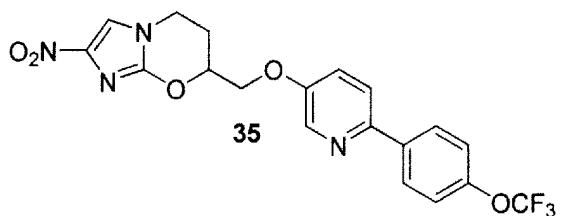
¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,19 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,43 (дд, J=11,2, 3,3 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 4,19 (ддд, J=12,5, 5,8, 3,0 Гц, 1H), 4,10 (ддд, J=12,5, 10,9, 5,2 Гц, 1H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,26-2,13 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

[0183] Замыкание кольца спирта 137 при помощи NaN (1,6 экв.), как в примере 2АА, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% MeOH/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,5-0,75% MeOH/CH₂Cl₂ давали ³⁰ дополнительное количество соединения 138 (87%) в виде бледно-желтого твердого вещества (см. выше).

[0184] Реакция сочетания Сузуки бромида 138 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2М, в течение 2,5 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% MeOH/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,5% MeOH/CH₂Cl₂ давали соединение 34 (87%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 204-206°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,43 (ущир.д, J=2,7 Гц, 1H) 8,11 (с, 1H), 8,07 (ддт, J=8,9, 5,6, 2,7 Гц, 2H), 7,94 (ущир.д, J=8,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,8 3,0 Гц, 1H), 7,28 (тт, J=8,9, 2,6 Гц, 2H), 4,96 (м, 1H), 4,47 (дд, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 4,20 (ддд, J=12,5, 5,7, 2,9 Гц, 1H), 4,11 (ддд, J=12,4, 11,0, 5,1 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,29-2,16 (м, 1H); APCI MC m/z 371 [M+H]⁺.

[0185] II. Синтез 2-нитро-7-{{(6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил)окси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидацо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 35 таблицы 1) при ⁴⁵ использовании способа схемы 8

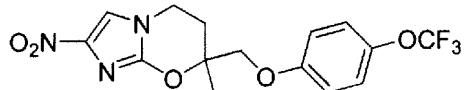


[0186] Реакция сочетания Сузуки бромида 138 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2М, в течение 2,5 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,33% MeOH/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,33% MeOH/CH₂Cl₂ давали соединение 35 (87%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 161-163°C;

10 ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,46 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,15 (ушир.д, J=8,8 Гц, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,45 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 4,96 (м, 1H), 15 4,49 (дд, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 4,20 (ддд, J=12,5, 5,6, 2,7 Гц, 1H), 4,12 (ддд, J=12,4, 11,0, 5,2 Гц, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,29-2,16 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

[0187] JJ. Синтез 7-метил-2-нитро-7-{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5H-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 36 таблицы 1) при использовании способа

20 схемы 9



25 [0188] Раствор 4-иод-2-метил-1-бутена (получен путем йодирования 3-метил-3-бутен-1-ола, как описано Helmboldt et al., 2006) (2,01 г, 10,3 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл, затем 3×1 мл для промывки) добавляли к перемешиваемой смеси 2-хлор-4(5)-нитроимидазола (81) (1,00 г, 6,80 ммоль) и порошкообразного K₂CO₃ (2,83 г, 20,5 ммоль) в безводном ДМФА (6,5 мл) в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 61°C в течение

30 20 часов. Полученную охлажденную смесь добавляли к смеси лед/водный раствор NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Экстракты промывали разбавленным раствором соли (100 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-10% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 10-15% EtOAc/петролейный эфир давало 2-хлор-1-(3-метил-3-бутенил)-4-нитро-1H-имидаzoл (139) (1,15 г, 78%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 68-69°C;

35 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,71 (с, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,13 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,52 (ушир.т, J=7,1 Гц, 2H), 1,80 (с, 3H); HRFABMS вычислено для C₈H₁₁ClN₃O₂ m/z [M+H]⁺ 40 218,0510, 216,0540, найдено 218,0512, 216,0544.

[0189] Эпоксидирование алкена 139 при использовании 3-хлорпербензойной кислоты, как в примере 2G, в течение 4 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 2-хлор-1-[2-(2-метил-2-оксирины)этил]-4-нитро-1H-имидаzoл (140) (88%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 82-85°C;

45 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 (с, 1H), 4,12 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,66 (д, J=4,4 Гц, 1H), 2,62 (д, J=

4,4 Гц, 1H), 2,19 (дт, J=14,3, 7,7 Гц, 1H), 2,04 (дт, J=14,3, 7,4 Гц, 1H), 1,39 (с, 3H); HRFABMS вычислено для $C_8H_{11}ClN_3O_3$ m/z [M+H]⁺ 234,0459, 232,0489, найдено 234,0466, 232,0488.

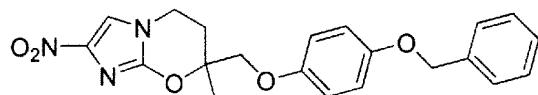
[0190] Взаимодействие эпоксида 140 с 4-трифторметоксифенолом, как в примере 2АА, при 82°C в течение 10 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 0-2% EtOAc/ CH_2Cl_2 давали 4-(2-хлор-4-нитро-1Н-имидазол-1-ил)-2-метил-1-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-бутанол (141) (77%) в виде бледно-желтого масла;

¹⁰ ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,81 (с, 1H), 7,17 (ушир.дд, J=9,1, 0,7 Гц, 2H), 6,90 (дт, J=9,2, 3,1 Гц, 2H), 4,29 (ддд, J=14,1, 9,5, 6,3 Гц, 1H), 4,24 (ддд, J=14,1, 9,6, 6,5 Гц, 1H), 3,85 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,82 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,23 (ддд, J=13,8, 9,3, 6,5 Гц, 1H), 2,21 (с, 1H), 1,40 (с, 3H); HRESIMS вычислено для $C_{15}H_{16}ClF_3N_3O_5$ m/z [M+H]⁺ 412,0697, 410,0725, найдено 412,0700, 410,0722.

[0191] Замыкание кольца спирта 141 при помощи NaH, как в примере 2АА, в течение 2 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 25-33% EtOAc/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 50% EtOAc/петролейный эфир давали соединение 36 (61%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 134-136°C;

²⁰ ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,45 (с, 1H), 7,16 (ушир.дд, J=9,1, 0,8 Гц, 2H), 6,87 (дт, J=9,2, 3,0 Гц, 2H), 4,21-4,02 (м, 4H), 2,51 (ддд, J=14,5, 7,4, 6,0 Гц, 1H), 2,25 (дт, J=14,5, 6,2 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H); элементный анализ: ($C_{15}H_{14}F_3N_3O_5$) C, H, N.

[0192] КК. Синтез 7-{[4-(бензилокси)фенокси]метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 37 таблицы 1) при использовании способа схемы 9



37

[0193] Взаимодействие эпоксида 140 (см. пример 2U) с 4-(бензилокси)фенолом, как в примере 2АА, при 82°C в течение 10 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 2% EtOAc/ CH_2Cl_2 давали 1-[4-(бензилокси)фенокси]-4-(2-хлор-4-нитро-1Н-имидазол-1-ил)-2-метил-2-бутанол (142) (79%) в виде масла;

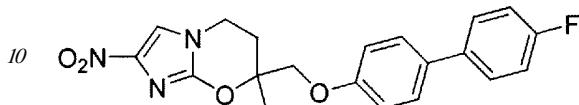
⁴⁰ ¹H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,79 (с, 1H), 7,44-7,29 (м, 5H), 6,92 (дт, J=9,2, 3,0 Гц, 2H), 6,83 (дт, J=9,2, 3,0 Гц, 2H), 4,28 (ддд, J=14,0, 9,7, 6,1 Гц, 1H), 4,23 (ддд, J=14,0, 9,7, 6,3 Гц, 1H), 3,81 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,77 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,22 (ддд, J=13,8, 9,6, 6,2 Гц, 1H), 2,02 (ддд, J=13,6, 9,7, 6,5 Гц, 1H), 1,38 (с, 3H); HRESIMS вычислено для $C_{21}H_{23}ClN_3O_5$ m/z [M+H]⁺ 434,1293, 432,1321, найдено 434,1298, 432,1319.

[0194] Замыкание кольца спирта 142 при помощи NaH (1,4 экв.), как в примере 2АА, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-33% EtOAc/петролейный эфир (головные фракции) и затем EtOAc давали неочищенный продукт, который затем хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-2,5% EtOAc/ CH_2Cl_2 сначала давало головные фракции, затем последующее элюирование смесью 2,5% EtOAc/ CH_2Cl_2 давало соединение 37 (53%) в виде кремового твердого

вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 174-176°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,07 (с, 1H), 7,45-7,28 (м, 5H), 6,94 (дт, J=9,3, 2,9 Гц, 2H), 6,89 (дт, J=9,3, 2,9 Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,21-4,06 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 2,37 (ддд, J=14,5, 7,9, 6,2 Гц, 1H), 2,17 (дт, J=14,4, 5,8 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.

[0195] LL. Синтез 7-{[(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси]метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 38 таблицы 1) при использовании способа схемы 9



38

[0196] Взаимодействие эпоксида 140 (см. пример 2JJ) с 4-иодфенолом, как в примере 2AA, при 83°C в течение 8 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 4-(2-хлор-4-нитро-1Н-имидаzo-1-ил)-1-(4-иодфенокси)-2-метил-2-бутанол (143) (81%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 91-93°C;

²⁰ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,80 (с, 1H), 7,59 (дт, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,69 (дт, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 4,28 (ддд, J=14,1, 9,6, 6,3 Гц, 1H), 4,23 (ддд, J=14,1, 9,4, 6,5 Гц, 1H), 3,82 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,79 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,22 (ддд, J=13,8, 9,2, 6,5 Гц, 1H), 2,20 (с, 1H), 2,02 (ддд, J=13,8, 9,6, 6,6 Гц, 1H), 1,39 (с, 3H); HRESIMS вычислено для C₁₄H₁₆ClIN₃O₄ m/z [M+H]⁺ 453,9840, найдено 453,9869, найдено 453,9832, 451,9857.

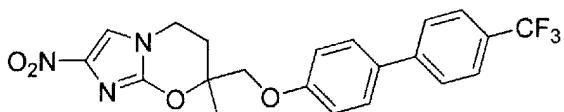
[0197] Замыкание кольца спирта 143 при помощи NaH (1,5 экв.), как в примере 2AA, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-33% EtOAc/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 0-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 7-[(4-иодфенокси)метил]-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (144) (74%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 170-172°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,57 (дт, J=9,0, 2,7 Гц, 2H), 7,44 (с, 1H 6,64 (дт, J=9,0, 2,7 Гц, 2H), 4,19-4,05 (м, 2H), 4,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,49 (ддд, J=14,5, 7,4, 6,0 Гц, 1H), 2,24 (ддд, J=14,5, 6,4, 5,9 Гц, 1H), 1,58 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₄H₁₄IN₃O₄) C, H, N.

[0198] Реакция сочетания Сузуки йодида 144 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2CC, в течение 100 минут с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 38 (90%) в виде бледно-желто-оранжевого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 160-162°C;

⁴⁵ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,51-7,44 (м, 5H), 7,10 (тт, J=8,7, 2,6 Гц, 2H), 6,92 (дт, J=8,8, 2,6 Гц, 2H), 4,23-4,06 (м, 4H), 2,53 (ддд, J=14,4, 7,2, 6,0 Гц, 1H), 2,28 (ддд, J=14,5, 6,8, 5,9 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₀H₁₈FN₃O₄) C, H, N.

[0199] ММ. Синтез 7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 39 таблицы 1) при использовании способа схемы 9

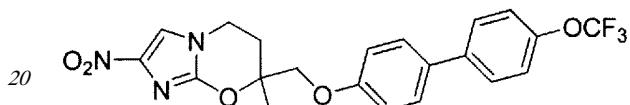


39

5 [0200] Реакция сочетания Сузуки йодида 144 (см. пример 2LL) и 4-(трифторметил) фенилбороновой кислоты, как в примере 2CC, в течение 100 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 39 (87%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 196-198°C;

10 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,67 (ушир.д, J=8,5 Гц, 2H), 7,63 (ушир.д, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (дт, J= 8,8, 2,6 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,96 (дт, J=8,8, 2,6 Гц, 2H), 4,23-4,08 (м, 4H), 2,54 (ддд, J=14,5, 7,3, 6,0 Гц, 1H), 2,28 (ддд, J=14,5, 6,6, 5,9 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₁H₁₈F₃N₃O₄) С, Н, Н.

15 [0201] NN. Синтез 7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 40 таблицы 1) при использовании способа схемы 9

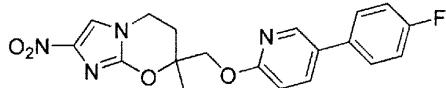


40

20 [0202] Реакция сочетания Сузуки йодида 144 (см. пример 2LL) и 4-(трифторметокси) фенилбороновой кислоты, как в примере 2CC, в течение 105 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 40 (89%) в виде бледно-желто-розового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 186-188°C;

25 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,53 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,49 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,26 (ушир.дд, J=8,7, 0,8 Гц, 2H), 6,94 (дт, J=8,8, 2,6 Гц, 2H), 4,23-4,07 (м, 4H), 2,53 (ддд, J=14,5, 7,2, 6,0 Гц, 1H), 2,28 (ддд, J=14,5, 6,7, 5,9 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) С, Н, Н.

30 [0203] OO. Синтез 7-({[5-(4-фторфенил)-2-пиридинил]окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 41 таблицы 1) при использовании способа схемы 10



41

35 [0204] Раствор 4-иод-2-метил-1-бутена (получен путем йодирования 3-метил-3-бутен-1-ола, как описано Helmboldt et al., 2006) (2,68 г, 13,7 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл, затем 2×2 мл+1 мл для промывки) добавляли к перемешиваемой смеси 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) (2,00 г, 10,4 ммоль) и порошкообразного K₂CO₃ (4,35 г, 31,5 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) в атмосфере N₂, и полученную смесь перемешивали при 40 60°C в течение 11 часов. Полученную охлажденную смесь добавляли к смеси лед/водный раствор NaHCO₃ (120 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Экстракты промывали разбавленным раствором соли (100 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-10% EtOAc/петролейный

эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 20-25% EtOAc/петролейный эфир давало 2-бром-1-(3-метил-3-бутенил)-4-нитро-1Н-имиазол (145) (2,296 г, 85%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 90-92°C;

⁵ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,76 (с, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,12 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,52 (ущир.т, J=7,1 Гц, 2H), 1,81 (с, 3H); элементный анализ: (C₈H₁₀BrN₃O₂) С, Н, N.

[0205] Тетраоксид осмия (2,55 мл 4% водного раствора, 0,417 ммоль) добавляли к раствору алкена 145 (2,15 г, 8,27 ммоль) и 4-метилморфолин N-оксида (1,49 г, 12,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (55 мл) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь охлаждали (-20°C), медленно разбавляли петролейным эфиром (70 мл), снова охлаждали (-20°C) и полученный осадок выделяли фильтрованием, промывали петролейным эфиром и водой, сушили, с получением 4-(2-бром-4-нитро-1Н-имиазол-1-ил)-2-метил-1,2-бутандиола (146) (1,53 г, 63%) в виде бледно-серовато-коричневого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/пентан) 121-123°C;

¹⁵ ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,58 (с, 1H), 4,69 (ущир.т, J=5,3 Гц, 1H), 4,41 (ущир.с, 1H), 4,13 (т, J=8,1 Гц, 2H), 3,24 (дд, J=10,6, 5,6 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=10,7, 5,6 Гц, 1H), 1,89 (дт, J=13,3, 8,1 Гц, 1H), 1,82 (дт, J=13,3, 8,1 Гц, 1H), 1,09 (с, 3H); элементный анализ: (C₈H₁₂BrN₃O₄) С, Н, N.

²⁰ [0206] Полученную на предыдущей стадии водную часть насыщали солью и экстрагировали EtOAc (6×100 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 50-67% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 67-80% EtOAc/петролейный эфир давало дополнительное количество соединения 146 (882 мг, 36%).

[0207] Триизопропилсилхлорид (2,00 мл, 9,35 ммоль) добавляли к раствору диола 146 (2,507 г, 8,52 ммоль) и имидазола (1,278 г, 18,8 ммоль) в безводном ДМФА (25 мл) в атмосфере N₂ и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Снова добавляли триизопропилсилхлорид (0,50 мл, 2,34 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Полученную смесь добавляли в ледяную воду (130 мл) и экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Экстракты промывали водой (100 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-10% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 33% EtOAc/петролейный эфир давало 4-(2-бром-4-нитро-1Н-имиазол-1-ил)-2-метил-1-[(триизопропилсил)окси]-2-бутанол (147) (3,658 г, 95%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 73-75°C;

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,85 (с, 1H), 4,26 (ддд, J=14,1, 10,3, 5,8 Гц, 1H), 4,19 (ддд, J=14,1,

⁴⁰ 10,3, 6,0 Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,52 (с, 1H), 2,11 (ддд, J=13,6, 10,3, 5,8 Гц, 1H), 1,87 (ддд, J=13,6, 10,3, 6,0 Гц, 1H), 1,25 (с, 3H), 1,21-1,04 (м, 21H); элементный анализ: (C₁₇H₃₂BrN₃O₄Si) С, Н, N.

[0208] Перемешиваемый раствор спирта 147 (3,60 г, 8,00 ммоль) в безводном ДМФА (35 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (550 мг, 13,8 ммоль), затем ⁴⁵ быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов и затем при 46°C в течение 190 минут реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/

водный раствор NaHCO_3 (40 мл), разбавляли ледяной водой (140 мл) и экстрагировали EtOAc (5×80 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли (80 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле.

Элюирование смесью 0-15% EtOAc /петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 15-25% EtOAc /петролейный эфир давало 7-метил-2-нитро-7-{{[(триизопропилсилил)окси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-*b*][1,3]оксазин (148) (2,599 г, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 112-114°C;

¹⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,41 (с, 1H), 4,14 (дд, $J=12,4, 6,9, 5,8$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J=12,4, 7,3, 5,8$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,77 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,37 (дд, $J=14,4, 7,2, 5,8$ Гц, 1H), 2,11 (дд, $J=14,4, 6,9, 5,9$ Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,16-0,97 (м, 21H); элементный анализ: ($\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$) С, Н, Н.

[0209] Суспензию силилового эфира 148 (2,518 г, 6,81 ммоль) в 1% растворе HCl в ¹⁵ 95% EtOH (условия десилирования описаны Cunico et al., 1980) (90 мл) перемешивали при 44°C в течение 3 дней. Полученный раствор охлаждали (CO_2 /ацетон), нейтрализовали добавлением по каплям 7M NH_3 в MeOH (8 мл) и NaHCO_3 (0,10 г, 1,19 ммоль) при ²⁰ перемешивании, затем концентрировали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало (7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-*b*][1,3]оксазин-7-ил)метанол (149) (1,285 г, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан) 199-201°C;

²⁵ ^1H ЯМР [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8,03 (с, 1H), 5,22 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,13 (дт, $J=12,9, 6,0$ Гц, 1H), 4,05 (дд, $J=13,0, 8,1, 5,6$ Гц, 1H), 3,54 (дд, $J=11,6, 5,5$ Гц, 1H), 3,48 (дд, $J=11,6, 5,8$ Гц, 1H), 2,21 (дд, $J=14,4, 8,1, 5,9$ Гц, 1H), 2,00 (дт, $J=14,4, 5,8$ Гц, 1H), 1,32 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$) С, Н, Н.

[0210] Раствор спирта 149 (200 мг, 0,938 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) в ³⁰ атмосфере N_2 при 0°C обрабатывали 60% NaH (53,8 мг, 1,35 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N_2 . Добавляли 5-бром-2-фторпиридин (91) (0,245 мл, 2,38 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов и затем охлаждали (CO_2 /ацетон), гасили смесь лед/³⁵ водный раствор NaHCO_3 (10 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (40 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (10×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование CH_2Cl_2 сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-3% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало 7-{{[(5-бром-2-пиридинил)окси]метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-*b*][1,3]оксазин (150) (269 мг, 78%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 172-174°C;

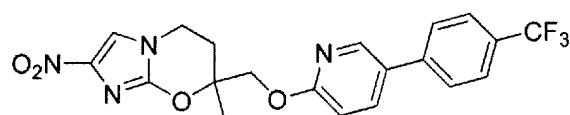
⁴⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,17 (ушир.д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,64 (дд, $J=8,7, 0,4$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,17 (дт, $J=12,7, 6,1$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=12,6, 7,7, 5,8$ Гц, 1H), 2,45 (дд, $J=14,5, 7,6, 5,9$ Гц, 1H), 2,18 (дт, $J=14,6, 6,1$ Гц, 1H), 1,57 (с, 3H); элементный анализ: ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_4$) С, Н, Н.

[0211] Реакция сочетания Сузуки бромида 150 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 135 минут, с последующей хроматографией продукта на

силикагеле при элюировании смесью 0-3% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 3-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 41 (92%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 145-147°C;

5 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,46 (ддт, J=8,8, 5,1, 2,6 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,14 (тт, J=8,6, 2,6 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,58 (д, J= 11,4 Гц, 1H), 4,50 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,20 (ддд, J=12,6, 6,5, 6,1 Гц, 1H), 4,10 (ддд, J=12,6, 7,3, 5,8 Гц, 1H), 2,49 (ддд, J=14,4, 7,3, 6,0 Гц, 1H), 2,21 (ддд, J=14,4, 6,6, 6,0 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₉H₁₇FN₄O₄) C, H, N.

10 [0212] РР. Синтез 7-метил-2-нитро-7-[({5-[4-(трифторметил)фенил]-2-пиридинил} окси)метил]-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-б][1,3]оксазина (соединение 42 таблицы 1) при использовании способа схемы 10

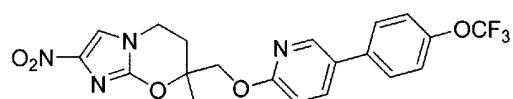


42

20 [0213] Реакция сочетания Сузуки бромида 150 и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты, как в примере 2М, в течение 2 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 3-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 42 (91%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 212-214°C;

25 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,35 (дд, J=2,5, 0,4 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,71 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 7,62 (ушир.д, J=8,1 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,82 (дд, J=8,7, 0,4 Гц, 1H), 4,60 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,52 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,21 (ддд, J=12,6, 6,5, 6,0 Гц, 1H), 4,11 (ддд, J=12,7, 7,4, 5,8 Гц, 1H), 2,50 (ддд, J=14,6, 7,4, 5,9 Гц, 1H), 2,22 (ддд, J=14,5, 6,5, 6,0 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₀H₁₇F₃N₄O₄) C, H, N.

30 [0214] QQ. Синтез 7-метил-2-нитро-7-[({5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил} окси)метил]-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-б][1,3]оксазина (соединение 43 таблицы 1) при использовании способа схемы 10



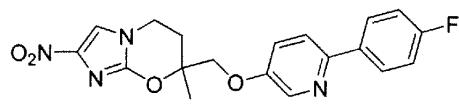
43

40 [0215] Реакция сочетания Сузуки бромида 150 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2М, в течение 2 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 2-3,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 43 (92%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 195-198°C;

45 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,31 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,52 (дт, J= 8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,30 (ушир.дд, J=8,7, 0,8 Гц, 2H), 6,79 (дд, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 4,59 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,50 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,20 (ддд, J=12,6, 6,7, 5,9 Гц, 1H), 4,10 (ддд, J=12,6, 7,4, 5,8 Гц, 1H), 2,49 (ддд, J=14,5, 7,4, 5,9 Гц, 1H), 2,21 (ддд, J=14,5, 6,6, 5,9 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₀H₁₇F₃N₄O₅) C, H, N.

50 [0216] RR. Синтез 7-({[6-(4-фторфенил)-3-пиридинил]окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-б][1,3]оксазина (соединение 44 таблицы 1) при использовании

способа схемы 10



[0217] Взаимодействие эпоксида 140 (см. пример 2JJ) с 6-бром-3-пиридинолом, как в примере 2AA, при 84°C в течение 18,5 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 25-40% EtOAc/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 40-50% EtOAc/петролейный эфир давали 1-[(6-бром-3-пиридинил)окси]-4-(2-хлор-4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-2-метил-2-бутанол (151) (70%) в виде бледно-желто-коричневой пены;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,09 (дд, J=3,0, 0,3 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 0,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 4,29 (ддд, J=14,2, 9,4, 6,4 Гц, 1H), 4,25 (ддд, J=14,1, 9,4, 6,7 Гц, 1H), 3,89 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,86 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,22 (ддд, J=13,9, 9,3, 6,5 Гц, 1H), 2,18 (с, 1H), 2,04 (ддд, J=13,8, 9,4, 6,7 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H); HRESIMS вычислено для C₁₃H₁₅BrClN₄O₄ m/z [M+H]⁺ 408,9910, 406,9939, 404,9960, найдено 408,9920, 406,9945, 404,9966.

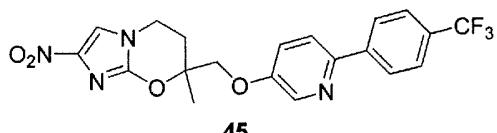
[0218] Замыкание кольца спирта 151 при помощи NaH (1,5 экв.), как в примере 2AA, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-50% EtOAc/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 0-2% MeOH/CH₂Cl₂ давали 7-{[(6-бром-3-пиридинил)окси]метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин (152) (66%) в виде светло-желтого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 170-171°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,06 (дд, J=3,1, 0,3 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40 (дд, J=8,7, 0,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 4,21-4,07 (м, 4H), 2,52 (ддд, J=14,5, 8,1, 6,3 Гц, 1H), 2,24 (дт, J=14,5, 5,7 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₃H₁₃BrN₄O₄) C, H, N.

[0219] Реакция сочетания Сузуки бромида 152 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 2 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-3% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 3-7% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 44 (88%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 203-204°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (ддт, J=9,0, 5,6, 2,6 Гц, 2H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,27 (тт, J=8,9, 2,6 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,25-4,11 (м, 2H), 2,42 (ддд, J=14,5, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,21 (дт, J=14,4, 5,7 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₉H₁₇FN₄O₄) C, H, N.

[0220] SS. Синтез 7-метил-2-нитро-7-[(6-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридинил)окси]метил]-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 45 таблицы 1) при использовании способа схемы 10



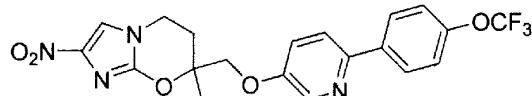
[0221] Реакция сочетания Сузуки бромида 152 (см. пример 2RR) и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 130 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-3% EtOAc/CH₂Cl₂

(головные фракции) и затем смесью 4-7% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 45 (65%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 215-217°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,46 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,25 (ушир.д, J=8,1 Гц, 2H), 8,10 (с, 1H),

8,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 7,59 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,26-4,11 (м, 2H), 2,42 (ддд, J=14,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,21 (дт, J=14,4, 5,7 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₀H₁₇F₃N₄O₄) C, H, N.

[0222] ТТ. Синтез 7-метил-2-нитро-7-[({6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил} окси)метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 46 таблицы 1) при использовании способа схемы 10

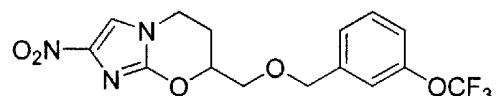


46

[0223] Реакция сочетания Сузуки бромида 152 (см. пример 2RR) и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 130 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-4% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 5-7% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 46 (84%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 202-203°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (дт, J=8,9, 2,6 Гц, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,44 (ушир.дд, J=8,8, 0,8 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,25-4,11 (м, 2H), 2,42 (ддд, J=14,5, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,21 (дт, J=14,4, 5,7 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₀H₁₇F₃N₄O₅) C, H, N.

[0224] УУ. Синтез 2-нитро-7-({[3-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 47 таблицы 1) при использовании способа схемы 11

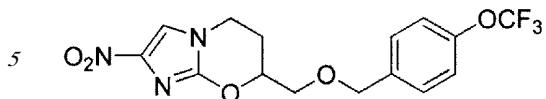


47

[0225] Смесь оксазинового спирта 134 (см. пример 2ВВ выше) (31,8 мг, 0,160 ммоль) и 3-(трифторметокси)бензилбромида (0,040 мл, 0,247 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (9,5 мг, 0,238 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (10 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (40 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (4×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давало соединение 47 (44 мг, 74%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 110-112°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,41 (с, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,23 (ушир.д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,58 (м, 1H), 4,15 (ддд, J=12,4, 5,8, 3,7 Гц, 1H), 4,06 (ддд, J=12,3, 10,1, 5,6 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=10,6, 5,1 Гц, 1H), 2,40-2,21 (м, 2H); элементный анализ: (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.

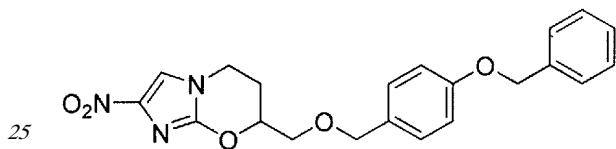
[0226] VV. Синтез 2-нитро-7-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 48 таблицы 1) при использовании способа схемы 11

**48**

[0227] Алкилирование оксазинового спирта 134 (см. пример 2ВВ выше) при использовании 4-(трифторметокси)бензилбромида (1,9 экв.) и NaH (1,7 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 165 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% MeOH/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,5% MeOH/CH₂Cl₂ давали соединение 48 (69%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 158-160°C;

15 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,41 (с, 1H), 7,34 (дт, J=8,8, 2,3 Гц, 2H), 7,20 (ушир.д, J=7,9 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,14 (ддд, J=12,4, 5,7, 3,7 Гц, 1H), 4,06 (ддд, J=12,3, 10,0, 5,8 Гц, 1H), 3,82 (дд, J=10,7, 4,4 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=10,7, 4,9 Гц, 1H), 2,38-2,21 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.

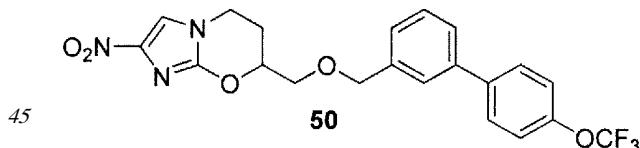
20 [0228] WW. Синтез 7-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 49 таблицы 1) при использовании способа схемы 11

**49**

[0229] Алкилирование оксазинового спирта 134 (см. пример 2ВВ выше) при использовании 4-(бензилокси)бензилхлорида (3,0 экв.) и NaH (1,5 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 49 (20 мг, 25%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 151-153°C;

35 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,45-7,29 (м, 6H), 7,22 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 6,95 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,54 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,11 (ддд, J=12,3, 5,8, 3,9 Гц, 1H), 4,02 (ддд, J=12,3, 10,0, 5,5 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=10,5, 5,5 Гц, 1H), 2,33 (дддд, J=14,5, 5,4, 3,8, 3,0 Гц, 1H), 2,23 (дтд, J=14,6, 9,8, 5,9 Гц, 1H); элементный анализ: (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.

40 [0230] XX. Синтез 2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-3-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 50 таблицы 1) при использовании способа схемы 11



[0231] Алкилирование оксазинового спирта 134 (см. пример 2ВВ выше) при использовании 3-иодбензилбромида (1,36 экв.) и NaH (1,5 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при

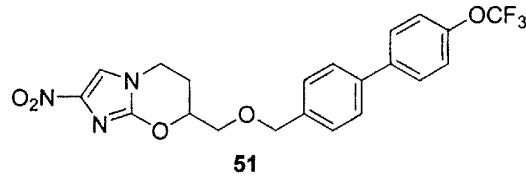
элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1,5-2% EtOAc/CH₂Cl₂, давало 7-{{(3-иодбензил)окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин (153) (65%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/тексан) 131-133°C;

⁵ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,65 (ушир.с, 1H), 7,64 (ушир.д, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,09 (тд, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,15 (ддд, J=12,3, 5,8, 3,8 Гц, 1H), 4,06 (ддд, J=12,3, 10,0, 5,5 Гц, 1H), 3,82 (дд, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=10,6, 5,1 Гц, 1H), 2,39-2,21 (м, 2H); элементный анализ: (C₁₄H₁₄IN₃O₄) С, Н, N.

¹⁰ [0232] Перемешиваемую смесь йодида 153 (30,2 мг, 0,0727 ммоль), 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (20,8 мг, 0,101 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (2,3 мг, 3,14 мкмоль) в толуоле (1,7 мл) дегазировали в течение 4 минут (вакуумный насос) и затем вводили N₂. Добавляли EtOH (0,6 мл) и 2M водный раствор Na₂CO₃ (0,30 мл, 0,60 ммоль) через ¹⁵ шприц, полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 минут, затем охлаждали, разбавляли водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (4×50 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и ²⁰ последующее элюирование смесью 1-1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давало соединение 50 (30 мг, 92%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 117-119°C;

²⁵ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,60 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 7,52-7,47 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 3H), 4,67 (с, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,14 (ддд, J=12,3, 5,7, 3,8 Гц, 1H), 4,05 (ддд, J=12,3, 10,0, 5,6 Гц, 1H), 3,86 (дд, J=10,7,4,3 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=10,7, 5,0 Гц, 1H), 2,40-2,22 (м, 2H); элементный анализ: (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) С, Н, N.

[0233] YY. Синтез 2-нитро-7-{{[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 51 таблицы 1) при использовании способа схемы 11



³⁵ [0234] Алкилирование оксазинового спирта 134 (см. пример 2В выше) при использовании 4-иодбензилбромида (1,35 экв.) и NaH (1,5 экв.), как в примере 2UU выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 7-{{(4-иодбензил)окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин (154) (61%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/тексан) 169-171°C;

⁴⁰ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,68 (дт, J=8,3, 2,0 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,05 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 4,56 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,14 (ддд, J=12,3, 5,7, 3,8 Гц, 1H), 4,05 (ддд, J=12,3, 10,0, 5,6 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=10,6, 5,0 Гц, 1H), 2,37-2,20 (м, 2H); HRFABMS вычислено для C₁₄H₁₅IN₃O₄ m/z [M+H]⁺ 416,0107, найдено 416,0105.

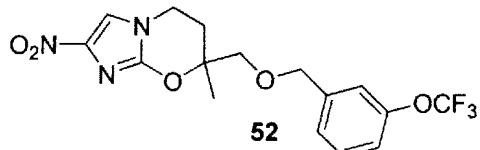
⁴⁵ [0235] Реакция сочетания Сузуки йодида 154 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2XX выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем

смесью 1-1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 51 (85%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 159-161°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,59 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,54 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 7,41 (с, 1H),

⁵ 7,39 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 7,29 (ушир.д, J=8,0 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,15 (ддд, J=12,3, 5,8, 3,8 Гц, 1H), 4,06 (ддд, J=12,3, 10,0, 5,6 Гц, 1H), 3,85 (дд, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=10,6, 5,1 Гц, 1H), 2,41-2,23 (м, 2H); элементный анализ: (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) С, Н, N.

[0236] ZZ. Синтез 7-метил-2-нитро-7-({[3-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 52 таблицы 1) при использовании способа схемы 11



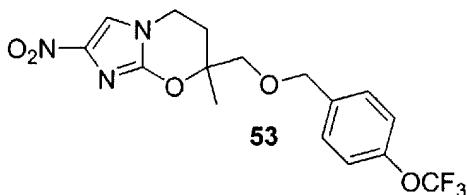
[0237] Алкилирование оксазинового спирта 149 (см. пример 200) при использовании 3-(трифторметокси)бензилбромида (1,6 экв.) и NaH (2,0 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 52 (83%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 108-110°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,38 (с, 1H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 3H), 4,58 (с, 2H), 4,10

(ддд, J=12,5, 6,9, 5,9 Гц, 1H), 4,02 (ддд, J=12,5, 7,1, 5,9 Гц, 1H), 3,65 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,61

²⁵ (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,38 (ддд, J=14,4, 7,1, 6,0 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J=14,5, 6,9, 6,0 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₆H₁₆F₃N₃O₅) С, Н, N.

[0238] AAA. Синтез 7-метил-2-нитро-7-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 53 таблицы 1) при использовании способа схемы 11

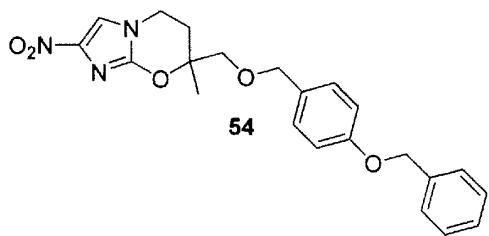


[0239] Алкилирование оксазинового спирта 149 (см. пример 200) при использовании 4-(трифторметокси)бензилбромида (1,6 экв.) и NaH (1,8 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 53 (83%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 100-101°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,39 (с, 1H), 7,28 (ушир.д, J=8,7 Гц, 2H), 7,18 (ушир.д, J=8,0 Гц, 2H),

4,56 (с, 2H), 4,09 (ддд, J=12,5, 6,8, 5,9 Гц, 1H), 4,02 (ддд, J=12,5, 7,3, 5,9 Гц, 1H), 3,64 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,60 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,38 (ддд, J=14,5, 7,2, 5,9 Гц, 1H), 2,11 (ддд, J=14,5, 6,7, 6,0 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₆H₁₆N₃O₅) С, Н, N.

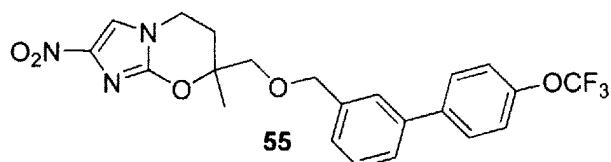
[0240] BBB. Синтез 7-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 54 таблицы 1) при использовании способа схемы 11



[0241] Алкилирование оксазинового спирта 149 (см. пример 200) при использовании 4-(бензилокси)бензилхлорида (2,8 экв.) и NaH (1,6 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 7 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 54 (41%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 109-111°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,45-7,29 (м, 6H), 7,16 (дт, J=8,6, 2,3 Гц, 2H), 6,93 (дт, J=8,6, 2,4 Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,48 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,45 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,03 (ддд, J=12,5, 7,6, 5,8 Гц, 1H), 3,95 (дт, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 3,58 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,54 (д, J=10,1 Гц, 1H), 2,34 (дт, J=14,5, 6,2 Гц, 1H), 2,08 (ддд, J=14,4, 7,6, 6,0 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H); элементный анализ: (C₂₂H₂₃N₃O₅) C, H, N.

[0242] Синтез 7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-3-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 55 таблицы 1) при использовании способа схемы 11



[0243] Алкилирование оксазинового спирта 149 (см. пример 200) при использовании 3-иодбензилбромида (1,6 экв.) и NaH (1,8 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3,5 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 7-[(3-иодбензил)окси]метил-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (155) (69%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 122-125°C (разл.);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,63 (ушир.д, J=7,9 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,19 (ушир.д,

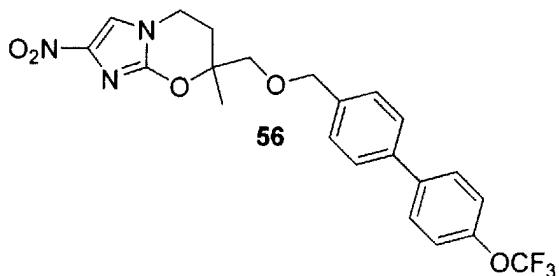
35 J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,11 (ддд, J=12,4, 7,3, 5,8 Гц, 1H), 4,01 (ддд, J=12,5, 6,7, 6,0 Гц, 1H), 3,63 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,60 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,37 (ддд, J=14,4, 6,7, 6,0 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J=14,4, 7,3, 6,0 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H); элементный анализ: (C₁₅H₁₆IN₃O₄) C, H, N.

[0244] Реакция сочетания Сузуки йодида 155 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2Н, в течение 25 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 55 (94%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 80-82°C;

45 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,58 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,49 (ушир.дт, J=6A, 1,5 Гц, 1H), 7,43 (ушир.с, 1H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (ушир.дд, J=8,7, 0,8 Гц, 2H), 7,25 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,11 (ддд, J=12,4, 7,1, 5,8 Гц, 1H), 4,00 (ддд, J=12,5, 6,9, 5,9 Гц, 1H), 3,68 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,63 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,39 (ддд, J=14,4, 6,9, 6,0 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J=

14,4, 7,1, 6,0 Гц, 1Н), 1,48 (с, 3Н); элементный анализ: (C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) С, Н, N.

[0245] DDD. Синтез 7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 56 таблицы 1) при использовании способа схемы 11



[0246] Алкилирование оксазинового спирта 149 (см. пример 200) при использовании 4-иодбензилбромида (1,7 экв.) и NaH (1,9 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 7-[(4-иодбензил)окси]метил-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин (156) (54%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 130-132°C;

20

1^Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,67 (дт, J=8,3, 2,0 Гц, 2Н), 7,39 (с, 1Н), 6,99 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2Н), 4,49 (с, 2Н), 4,09 (ddd, J=12,5, 7,0, 5,9 Гц, 1Н), 4,01 (ddd, J=12,5, 7,1, 5,9 Гц, 1Н), 3,62 (д, J=10,2 Гц, 1Н), 3,58 (д, J=10,2 Гц, 1Н), 2,37 (ddd, J=14,4, 7,0, 6,0 Гц, 1Н), 2,10 (ddd, J=14,4, 6,9, 6,0 Гц, 1Н), 1,46 (с, 3Н); элементный анализ: (C₁₅H₁₆IN₃O₄) С, Н, N.

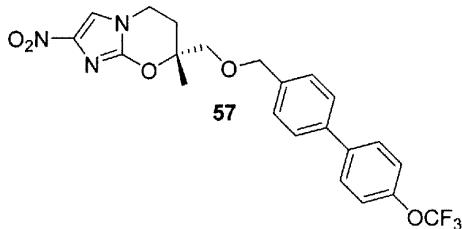
[0247] Реакция сочетания Сузуки йодида 156 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2Н, в течение 25 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,5-1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 56 (92%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 150-152°C;

30

1^Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,58 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2Н), 7,52 (дт, J=8,3, 1,9 Гц, 2Н), 7,38 (с, 1Н), 7,32 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,28 (ушир.д, J=8,8, 0,8 Гц, 2Н), 4,61 (д, J=12,0 Гц, 1Н), 4,58 (д, J=12,0 Гц, 1Н), 4,11 (ddd, J=12,4, 7,3, 5,8 Гц, 1Н), 4,01 (ddd, J=12,5, 6,7, 6,0 Гц, 1Н), 3,67 (д, J=10,2 Гц, 1Н), 3,63 (д, J=10,2 Гц, 1Н), 2,40 (ddd, J=14,5, 6,7, 6,0 Гц, 1Н), 2,13 (ddd, J=14,5, 7,3, 6,0 Гц, 1Н), 1,48 (с, 3Н); элементный анализ: (C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) С, Н, N.

35

[0248] EEE. Синтез (7R)-7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 57 таблицы 1) при использовании способа схемы 12



45

[0249] Ac₂O (3,6 мл, 38,1 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии спирта 149 (см. пример 200) (807 мг, 3,79 ммоль) в безводном пиридине (7,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 38 часов смесь разбавляли CH₂Cl₂, добавляли в ледяную воду (150 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (5×100 мл). Экстракты

упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование CH_2Cl_2 сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-6% EtOAc/ CH_2Cl_2 давало 7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин-7-ил]метилацетат (157) (962 мг, 100%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 145-147°C;

⁵ ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,44 (с, 1H), 4,27 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,20 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (дт, J=12,7, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (ддд, J=12,7, 8,3, 5,6 Гц, 1H), 2,32 (ддд, J=14,5, 8,3, 6,1 Гц, 1H), 2,10 (дт, J=14,5, 5,7 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,50 (с, 3H); HRFABMS вычислено для C₁₀H₁₄N₃O₅

¹⁰ w/z [M+H]⁺ 256,0934, найдено 256,0941.

[0250] Рацемический ацетат 157 (990 мг) разделяли на чистые энантиомеры при помощи препаративной хиральной ВЭЖХ, используя колонку ChiralPak IA и изократную систему растворителя 40% EtOH в гексане, при скорости потока 6 мл/минута, с получением, во-первых, [(7S)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин-7-ил]метилацетата (161) (427 мг, 43%) в виде кремового твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии;

¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,44 (с, 1H), 4,27 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,20 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (дт, J=12,7, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (ддд, J=12,7, 8,3, 5,6 Гц, 1H), 2,32 (ддд, J=14,5, 8,3, 6,1 Гц, 1H), 2,10 (дт, J=14,5, 5,7 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,50 (с, 3H); $[\alpha]_D^{26}$ -6,0° (с 1,00, CHCl_3).

[0251] Описанная выше препаративная хиральная ВЭЖХ рацемического ацетата 157, во-вторых, давала [(7R)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин-7-ил]метилацетат (158) (428 мг, 43%) в виде кремового твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии;

¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 7,44 (с, 1H), 4,27 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,20 (д, J=11,8 Гц, 1H), 4,14 (дт, J=12,7, 5,9 Гц, 1H), 4,08 (ддд, J=12,7, 8,3, 5,6 Гц, 1H), 2,32 (ддд, J=14,5, 8,3, 6,1 Гц, 1H), 2,10 (дт, J=14,5, 5,7 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,50 (с, 3H); $[\alpha]_D^{26}$ 6,0° (с 1,00, CHCl_3).

[0252] Воду (4 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси (R)-ацетата 158 (427 мг, 1,67 ммоль) и K₂CO₃ (256 мг, 1,85 ммоль) в MeOH (36 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов смесь охлаждали на льду и обрабатывали 0,1M HCl (37 мл, 3,70 ммоль). Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% MeOH/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-2,5% MeOH/CH₂Cl₂ давало [(7R)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин-7-ил]метанол (159) (343 мг, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии;

¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,03 (с, 1H), 5,23 (ущир.т, J=5,4 Гц, 1H), 4,13 (дт, J=13,0, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (ддд, J=12,9, 8,1, 5,6 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=11,6, 4,9 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=11,6, 5,2 Гц, 1H), 2,21 (ддд, J=14,4, 8,1, 5,9 Гц, 1H), 2,00 (дт, J=14,4, 5,8 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H); $[\alpha]_D^{27}$ -16,0° (с 1,00, ДМФА).

[0253] Алкилирование (R)-спирта 159 с использованием 4-бромбензилбромида (1,3 экв.) и NaH (1,5 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1% EtOAc/CH₂Cl₂ давали (7R)-7-[(4-бромбензил)окси]метил-7-метил-

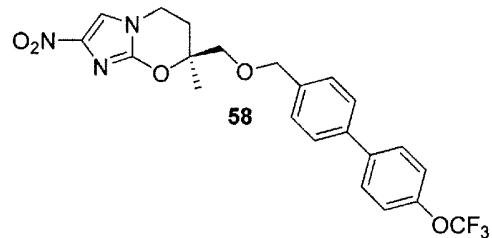
2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (160) (349 мг, 57%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 157-159°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,46 (дт, J=8,3, 2,0 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,12 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,09 (ддд, J=12,5, 6,9, 6,0 Гц, 1H), 4,01 (ддд, J=12,5, 7,0, 6,0 Гц, 1H), 3,62 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,58 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,37 (ддд, J=14,4, 7,0, 6,0 Гц, 1H), 2,10 (ддд, J=14,4, 6,9, 6,1 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H); [α]_D²⁷ 30,0° (с 1,00, CHCl₃); HRFABMS вычислено для C₁₅H₁₇BrN₃O₄ m/z [M+H]⁺ 384,0382, 382,0402, найдено 384,0385, 382,0398.

[0254] Перемешиваемую смесь бромида 160 (347,5 мг, 0,909 ммоль), 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (283 мг, 1,37 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (101 мг, 0,138 ммоль) в толуоле (16 мл) и EtOH (6 мл) дегазировали в течение 10 минут (вакуумный насос) и затем вводили N₂. Добавляли 2M водный раствор Na₂CO₃ (3,0 мл, 6,0 ммоль) через шприц, перемешиваемую смесь снова дегазировали в течение 10 минут и затем вводили N₂. Полученную смесь перемешивали при 88°C в течение 75 минут, затем охлаждали, разбавляли водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (6×100 мл). Экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-0,5% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 0,5-1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давало соединение 57 (381 мг, 90%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 165-167°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,58 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 7,52 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (ушир.д, J=8,1 Гц, 2H), 7,28 (ушир.д, J=8,1 Гц, 2H), 4,61 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,58 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,11 (ддд, J=12,4, 7,2, 5,8 Гц, 1H), 4,01 (ддд, J=12,6, 6,5, 6,1 Гц, 1H), 3,67 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,63 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,40 (ддд, J=14,4, 6,6, 6,1 Гц, 1H), 2,13 (ддд, J=14,5, 7,3, 6,0 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H); [α]_D²⁷ 37,0° (с 1,00, CHCl₃); элементный анализ: (C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) C, H, N.

[0255] FFF. Синтез (7S)-7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 58 таблицы 1) при использовании способа схемы 12



[0256] Гидролиз (S)-ацетата 161 (426 мг, 1,67 ммоль) при использовании K₂CO₃ в смеси MeOH/вода, как в примере 2EEE выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% MeOH/CH₂Cl₂ (головная фракция) и затем смесью 1-2,5% MeOH/CH₂Cl₂ давали [(7S)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин-7-ил]метанол (162) (343 мг, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,03 (с, 1H), 5,22 (ушир.т, J=5,7 Гц, 1H), 4,13 (дт, J=13,0, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (ддд, J=12,9, 8,1, 5,6 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=11,6, 5,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=11,6, 5,7 Гц,

1H), 2,21 (ддд, J=14,4, 8,1, 5,9 Гц, 1H), 2,00 (дт, J=14,4, 5,8 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H); $[\alpha]_D^{27}$ 18,0° (с 1,00, ДМФА).

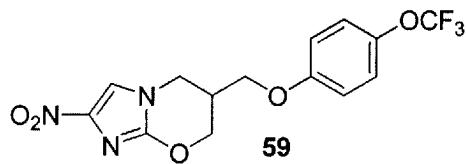
[0257] Алкилирование (S)-спирта 162 при использовании 4-бромбензилбромида (1,35 экв.) и NaH (1,55 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 1% EtOAc/ CH_2Cl_2 давали (7S)-7-{{[4-бромбензил)окси]метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (163) (373 мг, 61%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 159-161°C;

¹⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,46 (дт, J=8,4, 2,1 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,12 (дт, J=8,4, 2,1 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,09 (ддд, J=12,5, 7,0, 5,8 Гц, 1H), 4,01 (ддд, J=12,5, 7,1, 5,9 Гц, 1H), 3,62 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,58 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,37 (ддд, J=14,4, 7,1, 5,9 Гц, 1H), 2,10 (ддд, J=14,5, 7,0, 5,9 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H); $[\alpha]_D^{27}$ -32,0° (с 1,00, CHCl_3); HRFABMS вычислено для ¹⁵ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_4$ m/z [M+H]⁺ 384,0382, 382,0402, найдено 384,0374, 382,0393.

[0258] Реакция сочетания Сузуки бромида 163 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2EEE, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,5% EtOAc/ CH_2Cl_2 (головные фракции) и затем смесью 0,5-²⁰ 1% EtOAc/ CH_2Cl_2 давали соединение 58 (415 мг, 92%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 162-164°C;

¹⁰ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,58 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,52 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 7,28 (ушир.дд, J=8,8, 0,8 Гц, 2H), 4,61 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,58 (д, J=12,1 Гц, 1H), 4,11 (ддд, J=12,4, 7,3, 5,8 Гц, 1H), 4,01 (ддд, J=12,5, 6,6, 6,1 Гц, 1H), 3,67 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,63 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,40 (ддд, J=14,4, 6,7, 6,0 Гц, 1H), 2,13 (ддд, J=14,4, 7,3, 6,0 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), $[\alpha]_D^{27}$ -36,0° (с 1,00, CHCl_3); элементный анализ: $(\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5)$ C, H, N.

³⁰ [0259] GGG. Синтез 2-нитро-6-{{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 59 таблицы 1) при использовании способа схемы 13



[0260] Раствор йода (1,49 г, 5,85 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (3×10 мл, затем 4×1 мл для промывки) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси имидазола (0,441 г, 6,48 ммоль) и трифенилfosфина (1,50 г, 5,71 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (3 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при 0°C в течение 30 минут добавляли раствор 2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси]метил}-2-пропен-1-ола (164) (описано Chen et al., US 2007213341 A1, путем моносилирования 2-метилен-1,3-пропандиола) (1,00 г, 4,94 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (4 мл, затем 4×1 мл для промывки) и смесь перемешивали ⁴⁰ при 0-8°C в течение 5 часов. Полученную смесь осторожно концентрировали при пониженном давлении и остаточное масло хроматографировали на силикагеле. Элюирование пентаном сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 10% CH_2Cl_2 /пентан давало трет-бутил(диметил)силил-2-(иодметил)-2-⁴⁵ при 0-8°C в течение 5 часов. Полученную смесь осторожно концентрировали при пониженном давлении и остаточное масло хроматографировали на силикагеле. Элюирование пентаном сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 10% CH_2Cl_2 /пентан давало трет-бутил(диметил)силил-2-(иодметил)-2-

пропениловый эфир (165) (1,46 г, 95%) в виде летучего розового масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии;

⁵ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 5,31 (ущир.с, 1H), 5,19 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

[0261] Смесь йодида 165 (4,63 г, 14,8 ммоль), 4-(трифторметокси)фенола (3,10 мл, 23,9 ммоль) и порошкообразного K₂CO₃ (3,56 г, 25,8 ммоль) в ацетоне (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 11 часов. Полученную охлажденную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (4×100 мл). Объединенные экстракты ¹⁰ упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-3% CH₂Cl₂/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 5-10% CH₂Cl₂/петролейный эфир давало трет-бутил(диметил)[(2-{{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-2-пропенил)окси]силан (166) (3,12 г, 58%) в виде бесцветного масла;

¹⁵ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,12 (ущир.д, J=9,0 Гц, 2H), 6,90 (дт, J=9,1, 2,9 Гц, 2H), 5,27 (д, J=0,7 Гц, 1H), 5,20 (д, J=1,1 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,07 (с, 6H); HRFABMS вычислено для C₁₇H₂₆F₃O₃Si m/z [M+H]⁺ 363,1603, найдено 363,1604.

[0262] Раствор йода (825 мг, 3,25 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл, затем 2×3 мл для промывки) добавляли по каплям (в течение 70 минут) к перемешиваемой смеси алкена 166 (5,21 г, 14,4 ммоль) и порошкообразного NaBH₄ (257 мг, 6,79 ммоль) в безводном ТГФ (18 мл) при 0°C в атмосфере N₂. После перемешивания при 0°C в течение 3 часов и затем при комнатной температуре в течение 13 часов смесь снова охлаждали до 0°C, ²⁰ обрабатывали 30% раствором H₂O₂ (6,8 мл) и 3н. раствором NaOH (6,8 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли воду (160 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (4×160 мл). Экстракты промывали насыщенным раствором соли (80 мл), упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-3,5% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные ²⁵ фракции, и последующее элюирование смесью 4-8% EtOAc/петролейный эфир давало 3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-{{[4-трифторметокси)фенокси]метил}-1-пропанол (168) (3,32 г, 61%) в виде бесцветного масла;

³⁰ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,13 (ущир.д, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (дт, J=9,1, 3,0 Гц, 2H), 4,08 (дд, J=9,3, 6,6 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=9,3, 6,0 Гц, 1H), 3,94-3,81 (м, 4H), 2,36 (дд, J=6,1, 5,2 Гц, 1H), 2,19 (м, 1H), 0,89 (с, 9H), 0,07, 0,05 (2с, 6H); HRFABMS вычислено для C₁₇H₂₈F₃O₄Si m/z [M+H]⁺ 381,1709, найдено 381,1707.

[0263] Раствор йода (2,89 г, 11,4 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (6×10 мл, затем 5 мл+2 ³⁵ мл для промывки) добавляли по каплям (в течение 100 минут) к перемешиваемой смеси спирта 168 (3,28 г, 8,62 ммоль), имидазола (1,50 г, 22,0 ммоль) и трифенилfosфина (2,83 г, 10,8 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (20 мл) в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 часов полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование ⁴⁰ петролейным эфиром сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 5-20% CH₂Cl₂/петролейный эфир давало трет-бутил(3-иод-2-{{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}пропокси)диметилсилан (170) (3,90 г, 92%) в виде бледно-коричневого масла;

⁵ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,13 (ушир.дд, J=9,1, 0,7 Гц, 2H), 6,89 (дт, J=9,1, 3,0 Гц, 2H), 4,01 (дд, J=9,3, 5,7 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=9,3, 6,2 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=10,1, 5,6 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=10,1, 5,6 Гц, 1H), 3,39 (дд, J=10,1, 5,9 Гц, 1H), 3,37 (дд, J=10,1, 6,0 Гц, 1H), 2,10 (септ., J=5,8 Гц, 1H), 0,89 (с, 9H), 0,07, 0,06 (2с, 6H); HRCIMS вычислено для C₁₇H₂₇F₃IO₃Si m/z [M+H]⁺ 491,0726, найдено 491,0721.

[0264] Смесь йодида 170 (3,89 г, 7,93 ммоль), 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) (1,68 г, 8,77 ммоль) и порошкообразного K₂CO₃ (1,90 г, 13,7 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) перемешивали при 84-88°C в течение 37 часов. Полученную охлажденную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (5×100 мл). Экстракты промывали насыщенным раствором соли (100 мл), снова экстрагировали EtOAc (50 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-7% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 7-15% EtOAc/петролейный эфир давало 2-бром-1-(3-{{[трет-бутил (диметил)силил]окси}-2-{{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}пропил)-4-нитро-1Н-имидазол (172) (3,57 г, 81%) в виде бледно-желтого масла;

¹⁰ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,82 (с, 1H), 7,16 (ушир.дд, J=9,1, 0,7 Гц, 2H), 6,85 (дт, J=9,1, 3,0 Гц, 2H), 4,26 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,96 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,77 (дд, J=10,6, 5,1 Гц, 1H), 3,67 (дд, J=10,6, 4,7 Гц, 1H), 2,51 (м, 1H), 0,92 (с, 9H), 0,08, 0,07 (с, 6H); HRFABMS вычислено для C₂₀H₂₈BrF₃N₃O₅Si m/z [M+H]⁺ 556,0913, 554,0934, найдено 556,0921, 554,0938.

[0265] Силиловый эфир 172 (3,42 г, 6,17 ммоль) обрабатывали раствором 1% HCl в 95% EtOH (условия десилирирования описаны Cunico et al., 1980) (31 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученный раствор охлаждали (CO₂/ацетон), нейтрализовали добавлением по каплям 7M NH₃ в MeOH (6,6 мл) при перемешивании, затем концентрировали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-30% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 40-50% EtOAc/петролейный эфир давало 3-(2-бром-4-нитро-1Н-имидазол-1-ил)-2-{{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-1-пропанол (174) (2,48 г, 91%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 97-99°C;

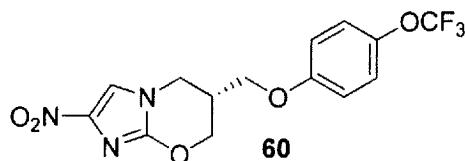
²⁵ ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,88 (с, 1H), 7,17 (ушир.д, J=8,5 Гц, 2H), 6,88 (дт, J=9,1, 3,0 Гц, 2H), 4,34 (дд, J=14,4, 7,4 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=14,4, 7,1 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=9,6, 5,7 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=9,6, 4,8 Гц, 1H), 3,88 (дт, J=10,8, 4,4 Гц, 1H), 3,76 (дт, J=10,8, 4,9 Гц, 1H), 2,54 (м, 1H), 1,72 (т, J=4,4 Гц, 1H); HRFABMS вычислено для C₁₄H₁₄BrF₃N₃O₅ m/z [M+H]⁺ 442,0049, 440,0069, найдено 442,0053, 440,0063.

[0266] Перемешиваемый раствор спирта 174 (2,48 г, 5,64 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (345 мг, 8,63 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (30 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (200 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (8×100 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1,5-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давало соединение 59 (1,407

г, 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 141-143°C;

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,45 (с, 1H), 7,17 (ущир.дд, $J=9,1, 0,7$ Гц, 2H), 6,88 (дт, $J=9,2, 3,0$ Гц, 2H), 4,62 (ддд, $J=11,5, 3,2, 0,8$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=11,6, 7,3$ Гц, 1H), 4,27 (ддд, $J=12,5, 5,6, 0,7$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J=12,4, 7,1$ Гц, 1H), 4,13 (дд, $J=9,6, 5,7$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=9,6, 6,7$ Гц, 1H), 2,88 (м, 1H); элементный анализ: ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$) С, Н, N.

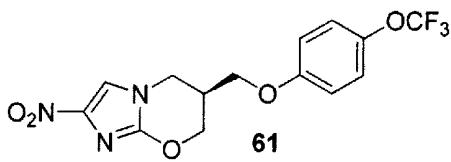
[0267] ННН. Синтез (6R)-2-нитро-6-{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-*b*][1,3]окказина (соединение 60 таблицы 1) при использовании способа схемы 13



15 [0268] Рацемический эфир 59 (1,18 г) разделяли на чистые энантиомеры препаративной хиральной ВЭЖХ, используя колонку ChiralPak IA и изократную систему растворителя 27% EtOH в гексане, с получением, во-первых, соединения 60 (510 мг, 43%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 138-139°C;

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,45 (с, 1H), 7,17 (ущир.дд, $J=9,0, 0,6$ Гц, 2H), 6,88 (дт, $J=9,2, 3,0$ Гц, 2H), 4,62 (ддд, $J=11,5, 3,2, 0,7$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=11,5, 7,3$ Гц, 1H), 4,27 (ущир.дд, $J=12,4, 5,6$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J=12,4, 7,0$ Гц, 1H), 4,13 (дд, $J=9,6, 5,7$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=9,6, 6,7$ Гц, 1H), 2,88 (м, 1H); $[\alpha]^{26}$ 14° {с, 1,00, CHCl_3 }; элементный анализ: ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$) С, Н, N.

20 [0269] III. Синтез (6S)-2-нитро-6-{[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-*b*][1,3]окказина (соединение 61 таблицы 1) при использовании способа схемы 13

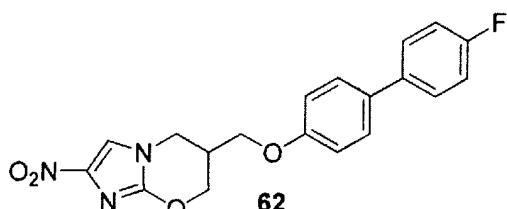


30 [0270] Препаративная хиральная ВЭЖХ эфира 59 (см. пример 2ННН выше) вторично давала соединение 61 (509 мг, 43%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /гексан) 139-140°C;

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,45 (с, 1H), 7,17 (ущир.дд, $J=9,1, 0,6$ Гц, 2H), 6,88 (дт, $J=9,1, 3,0$ Гц, 2H), 4,62 (ддд, $J=11,5, 3,2, 0,6$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=11,5, 7,3$ Гц, 1H), 4,27 (ущир.дд, $J=12,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J=12,5, 7,1$ Гц, 1H), 4,13 (дд, $J=9,6, 5,7$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=9,6, 6,7$ Гц, 1H), 2,88 (м, 1H); $[\alpha]^{26}$ -14° {с, 1,00, CHCl_3 }; элементный анализ: ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$) С, Н, N.

35 [0271] JJ. Синтез 6-{[(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-

40 5Н-имидаzo[2,1-*b*][1,3]окказина (соединение 62 таблицы 1) при использовании способа схемы 13



[0272] Алкилирование 4-иодфенола при использовании йодида 165 (см. пример 2GGG)

и K_2CO_3 , как в примере 2GGG выше, в течение 6 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании петролейным эфиром (головные фракции) и затем смесью 5% CH_2Cl_2 /петролейный эфир давали трет-бутил{2-[(4-иодфенокси)метил]-2-пропенил}окси)диметилсилан (167) (94%) в виде масла;

⁵ 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,54 (дт, $J=8,9, 2,7$ Гц, 2H), 6,70 (дт, $J=8,9, 2,7$ Гц, 2H), 5,25 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,07 (2с, 6H); HRFABMS вычислено для $C_{16}H_{26}IO_2Si$ m/z [M+H]⁺ 405,0747, найдено 405,0739.

¹⁰ [0273] Раствор йода (282 мг, 1,11 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл, затем $2\times 0,75$ мл для промывки) добавляли по каплям (в течение 40 минут) к перемешиваемой смеси алкена 167 (1,71 г, 4,23 ммоль) и порошкообразного $NaBH_4$ (90 мг, 2,38 ммоль) в безводном ТГФ (5,5 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при 0°C в течение 4 часов и затем при комнатной температуре в течение 13 часов смесь снова ¹⁵ охлаждали до 0°C, обрабатывали 30% раствором H_2O_2 (2,4 мл) и 3н. раствором $NaOH$ (2,4 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали $EtOAc$ (4×50 мл). Экстракты промывали насыщенным раствором соли (50 мл), упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-2% $EtOAc$ /петролейный эфир сначала давало ²⁰ головные фракции, и последующее элюирование смесью 4-5% $EtOAc$ /петролейный эфир давало 3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-[(4-иодфенокси)метил]-1-пропанол (169) (1,26 г, 71%) в виде бледно-желтого масла;

²⁵ 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,55 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,69 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 4,06 (дд, $J=9,3, 6,7$ Гц, 1H), 4,01 (дд, $J=9,3, 5,9$ Гц, 1H), 3,93-3,80 (м, 4H), 2,36 (дд, $J=6,3, 5,1$ Гц, 1H), 2,17 (септ., $J=5,4$ Гц, 1H), 0,89 (с, 9H), 0,06, 0,05 (2с, 6H); HRFABMS вычислено для $C_{16}H_{28}IO_3Si$ m/z [M+H]⁺ 423,0853, найдено 423,0849.

³⁰ [0274] Йодирование спирта 169 при использовании I_2 , PPh_3 и имидазола, как в примере 2GGG выше, в течение 12 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-5% CH_2Cl_2 /петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 5-10% CH_2Cl_2 /петролейный эфир давали трет-бутил{3-иод-2-[(4-иодфенокси)метил]пропокси}диметилсилан (171) (94%) в виде бесцветного масла;

³⁵ 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,55 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,68 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 3,98 (дд, $J=9,4, 5,7$ Гц, 1H), 3,92 (дд, $J=9,4, 6,2$ Гц, 1H), 3,74 (дд, $J=10,1, 5,6$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=10,1, 5,6$ Гц, 1H), 3,38 (дд, $J=10,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,35 (дд, $J=10,0, 6,1$ Гц, 1H), 2,09 (септ., $J=5,8$ Гц, 1H), 0,89 (с, 9H), 0,06 (2с, 6H); HRFABMS вычислено для $C_{16}H_{27}I_2O_2Si$ m/z [M+H]⁺ 532,9870, найдено 532,9864.

⁴⁰ [0275] Алкилирование 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) с использованием йода 171 и K_2CO_3 , как в примере 2GGG выше, в течение 33 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-7% $EtOAc$ /петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 8-15% $EtOAc$ /петролейный эфир давали 2-бром-1-{3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-[(4-иодфенокси)метил]пропил}-⁴⁵ 4-нитро-1Н-имидазол (173) (80%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 81-83°C;

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,81 (с, 1H), 7,57 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,64 (дт, $J=9,0, 2,6$ Гц, 2H),

4,24 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=10,6, 5,1$ Гц, 1H), 3,66 (дд, $J=10,6, 4,7$ Гц, 1H), 2,50 (м, 1H), 0,91 (с, 9H), 0,07 (2с, 6H); HRFABMS вычислено для $C_{19}H_{28}BrIN_3O_4Si$ m/z [M+H]⁺ 598,0057, 596,0077, найдено 598,0070, 596,0082.

[0276] Гидролиз силилового эфира 173 при использовании 1% HCl в 95% EtOH, как в примере 2GGG выше, в течение 7 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-30% EtOAc/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 40-50% EtOAc/петролейный эфир давали 3-(2-бром-4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-2-[(4-иодфенокси)метил]-1-пропанол (175) (86%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 109-111°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,87 (с, 1H), 7,58 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,66 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=14,4, 7,3$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=14,4, 7,1$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J=9,6, 5,7$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J=9,6, 7,8$ Гц, 1H), 3,86 (дд, $J=10,9, 4,6, 4,3$ Гц, 1H), 3,75 (дт, $J=10,8, 4,9$ Гц, 1H), 2,52 (м, 1H), 1,72 (т, $J=4,4$ Гц, 1H); HRFABMS вычислено для $C_{13}H_{14}BrIN_3O_4$ m/z [M+H]⁺ 483,9192, 481,9212, найдено 483,9200, 481,9211.

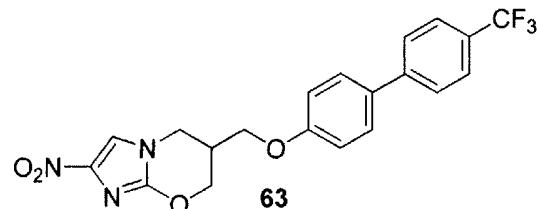
[0277] Замыкание кольца спирта 175 при помощи NaN₃, как в примере 2GGG, в течение 5 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1,5-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 6-[(4-иодфенокси)метил]-2-нитро-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин (176) (78%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан, растирание) 239-240°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,09 (с, 1H), 7,60 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 6,82 (дт, $J=9,0, 2,7$ Гц, 2H), 4,59 (дд, $J=10,9, 2,9$ Гц, 1H), 4,44 (дд, $J=11,0, 7,2$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J=12,5, 5,4$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=10,0, 6,7$ Гц, 1H), 4,06 (дд, $J=10,0, 6,7$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J=12,5, 7,0$ Гц, 1H), 2,82 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₃H₁₂IN₃O₄) C, H, N.

[0278] Реакция сочетания Сузуки йодида 176 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2CC выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 62 (92%) в виде бледно-розового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 201-203°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,11 (с, 1H), 7,65 (дт, $J=8,9, 2,7$ Гц, 2H), 7,64 (дт, $J=8,8, 2,7$ Гц, 2H), 7,59 (дт, $J=8,8, 2,5$ Гц, 2H), 7,25 (тт, $J=8,9, 2,7$ Гц, 2H), 7,05 (дт, $J=8,8, 2,6$ Гц, 2H), 4,63 (дд, $J=10,9, 2,9$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J=11,0, 7,3$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=12,5, 5,4$ Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=10,0, 6,7$ Гц, 1H), 4,12 (дд, $J=10,0, 6,7$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=12,6, 7,0$ Гц, 1H), 2,86 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₉H₁₆FN₃O₄) C, H, N.

[0279] ККК. Синтез 2-нитро-6-({[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-6,7-дигидро-5H-имидазо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 63 таблицы 1) при использовании способа схемы 13



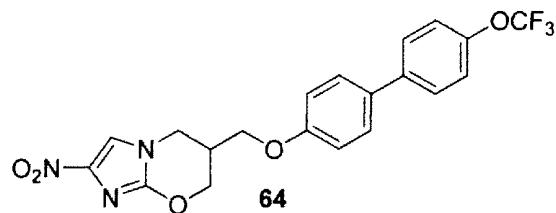
[0280] Реакция сочетания Сузуки йодида 176 (см. пример 2JJJ выше) и 4-

(трифторметил)фенилбороновой кислоты, как в примере 2СС выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 63 (90%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 218-221°C;

⁵ ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,11 (с, 1H), 7,85 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 7,77 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 7,71 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,10 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 4,63 (дд, J=10,9, 2,9 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=11,0, 7,2 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=12,5, 5,5 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=10,0, 6,7 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=10,0, 6,7 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=12,6, 7,0 Гц, 1H), 2,87 (м, 1H); элементный анализ:

¹⁰ (C₂₀H₁₆F₃N₃O₄) С, Н, Н.

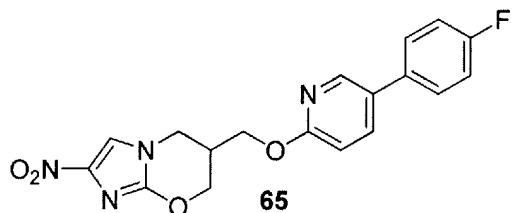
[0281] LLL. Синтез 2-нитро-6-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 64 таблицы 1) при использовании способа схемы 13



²⁰ [0282] Реакция сочетания Сузуки йодида 176 (см. пример 2JJ выше) и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2СС выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ давали соединение 64 (93%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 192-194°C;

²⁵ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,54 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 7,50 (дт, J=8,7, 2,5 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,26 (м, 2H), 6,96 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 4,63 (дд, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=11,5, 7,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=12,4, 5,6 Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 4,18 (дд, J=10,0, 5,7 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=9,7, 6,7 Гц, 1H), 2,91 (м, 1H); элементный анализ: (C₂₀H₁₆F₃N₃O₅) С, Н, Н.

³⁰ [0283] MMM. Синтез 6-({[5-(4-фторфенил)-2-пиридинил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 65 таблицы 1) при использовании способа схемы 14



⁴⁰ [0284] Смесь 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) (3,373 г, 17,6 ммоль), 6-(иодметил)-2,2,3,3,9,9,10,10-октаметил-4,8-диокса-3,9-дисилаундекана (177) (описано Curran et al., 1998 в 4 стадии, исходя из 2-метилен-1,3-пропандиола) (6,79 г, 15,3 ммоль) и порошкообразного K₂CO₃ (5,10 г, 36,9 ммоль) в безводном ДМФА (40 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 82°C в течение 24 часов. Полученную охлажденную смесь добавляли в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Экстракты промывали водой (200 мл), снова экстрагировали EtOAc (200 мл) и затем снова промывали насыщенным раствором соли (150 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-2% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 3-5% EtOAc/петролейный эфир давало 2-бром-1-[3-{{[трет-бутил(диметил)силил]}}

окси}-2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пропил]-4-нитро-1Н-имидазол (178) (7,35 г, 95%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (пентан) 51-53°C;

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,83 (с, 1H), 4,12 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,61 (дд, J=10,4, 5,5 Гц, 2H), 3,56

⁵ (дд, J=10,4, 5,0 Гц, 2H), 2,15 (м, 1H), 0,91 (с, 18H), 0,07 (2с, 2× 6H); элементный анализ: (C₁₉H₃₈BrN₃O₄Si₂) С, Н, N.

[0285] Суспензию силилового эфира 178 (7,35 г, 14,5 ммоль) в 1% растворе HCl в 95% EtOH (условия десилирирования описаны Cunico et al., 1980) (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и затем выдерживали при 4°C в течение 12 часов. Полученный раствор охлаждали (CO₂/ацетон), нейтрализовали добавлением по каплям 7M NH₃ в MeOH (9,8 мл) при перемешивании, затем концентрировали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 33-75% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 75% EtOAc/петролейный эфир и EtOAc давало 2-[(2-бром-4-нитро-1Н-имидазол-1-ил)метил]-1,3-пропандиол (179) (3,42, 85%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 110-112°C;

¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,50 (с, 1H), 4,65 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,41 (м, 4H), 2,06 (м, 1H); элементный анализ: (C₇H₁₀BrN₃O₄) С, Н, N.

[0286] Перемешиваемый раствор диола 179 (3,44 г, 12,3 ммоль) в безводном ДМФА (30 мл) в атмосфере N₂ при 0°C обрабатывали 60% NaH (1,72 г, 43,0 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3,5 часов реакционную смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NH₄Cl (20 мл) и водным раствором NaHCO₃ (20 мл), добавляли к насыщенному раствору соли (150 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×150 мл), 10% MeOH/CH₂Cl₂ (6×150 мл) и EtOAc (15×150 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-2% MeOH/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 2-3% MeOH/CH₂Cl₂ давало неочищенный продукт (1,88 г), который затем хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 50-90% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 90% EtOAc/петролейный эфир и EtOAc давало (2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-б][1,3]оксазин-6-ил)метанол (180) (1,649 г, 67%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 130-131°C;

¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,06 (с, 1H), 4,96 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,49 (ддд, J=10,9, 3,3, 0,9 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=10,9, 7,9 Гц, 1H), 4,15 (ддд, J=12,5, 5,4, 0,8 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=12,5, 7,7 Гц, 1H), 3,47 (м, 2H), 2,40 (м, 1H); элементный анализ: (C₇H₉N₃O₄) С, Н, N.

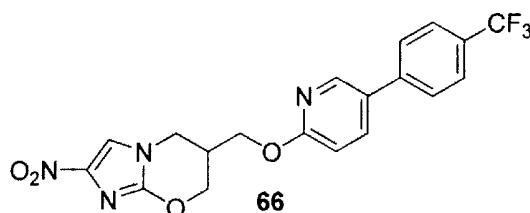
[0287] Алкилирование оксазинового спирта 180 при использовании 5-бром-2-фторпиридина (91) (2,0 экв.) и NaH (1,74 экв.), как в примере 200, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-0,25% MeOH/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 0,25-0,5% MeOH/CH₂Cl₂ давали 6-{[(5-бром-2-пиридинил)окси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-б][1,3]оксазин (181) (67%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 233-235°C;

¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,27 (дд, J=2,5, 0,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,8, 2,6 Гц,

1H), 6,85 (дд, J=8,9, 0,5 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=11,0, 2,7 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=11,1, 7,4 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=11,0, 6,7 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=11,0, 6,7 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=12,6, 7,1 Гц, 1H), 2,85 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) С, Н, N.

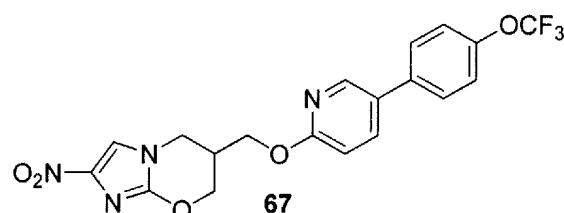
[0288] Реакция сочетания Сузуки бромида 181 и 4-фторфенилбороновой кислоты (2,0 экв.), как в примере 2M, в течение 2,5 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-5% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 5-6% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 65 (93%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 160-161°C;

[0289] NNN. Синтез 2-нитро-6-[(5-[4-(трифторметил)фенил]-2-пиридинил)окси]метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 66 таблицы 1) при использовании способа схемы 14



[0290] Реакция сочетания Сузуки бромида 181 (см. пример 2МММ) и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 130 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-4% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 5-6% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 66 (94%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 180-182°C;

[0291] ОOO. Синтез 2-нитро-6-[(5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил)окси]метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 67 таблицы 1) при использовании способа схемы 14

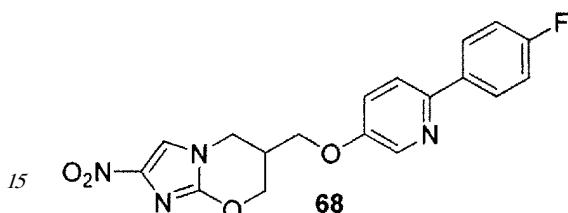


[0292] Реакция сочетания Сузуки бромида 181 (см. пример 2МММ) и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 2 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-4% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 4-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение

67 (93%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2 /пентан) 182-183°C;

¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 8,31 (дд, $J=2,5, 0,7$ Гц, 1Н), 7,80 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1Н), 7,52 (дт, $J=8,8, 2,6$ Гц, 2Н), 7,44 (с, 1Н), 7,30 (ушир.дд, $J=8,7, 0,8$ Гц, 2Н), 6,84 (дд, $J=8,6, 0,6$ Гц, 1Н), 4,64 (дд, $J=11,5, 3,3, 0,9$ Гц, 1Н), 4,54 (дд, $J=11,3, 6,2$ Гц, 1Н), 4,50 (дд, $J=11,2, 6,4$ Гц, 1Н), 4,46 (дд, $J=11,4, 7,9$ Гц, 1Н), 4,26 (дд, $J=12,4, 5,6, 0,8$ Гц, 1Н), 4,10 (дд, $J=12,4, 7,6$ Гц, 1Н), 2,95 (м, 1Н); элементный анализ: ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$) С, Н, N.

[0293] РРР. Синтез 6-({[6-(4-фторфенил)-3-пиридинил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 68 таблицы 1) при использовании способа схемы 15



[0294] Диэтилазодикарбоксилат (3,445 мл, 22,2 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-1-пропанола (184) (описано Kim et al., 2001, через силирирование и гидроборирование 2-метилен-1,3-пропандиола) (5,706 г, 17,1 ммоль), 6-бром-3-пиридинола (3,571 г, 20,5 ммоль) и трифенилfosфина (5,386 г, 20,5 ммоль) в безводном ТГФ (55 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при 0°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 41 часов смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-5% Et_2O /петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 5% Et_2O /петролейный эфир давало 2-бром-5-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}пропокси]пиридин (185) (8,09 г, 97%) в виде бесцветного масла;

30 ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 8,06 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 7,35 (дд, $J=8,7, 0,3$ Гц, 1Н), 7,11 (дд, $J=8,7, 3,2$ Гц, 1Н), 4,03 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 3,73 (дд, $J=10,1, 5,7$ Гц, 1Н), 3,69 (дд, $J=10,0, 6,0$ Гц, 1Н), 2,16 (септ., $J=5,8$ Гц, 1Н), 0,88 (с, 18Н), 0,03 (2с, 12Н); HRESIMS вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{BrNO}_3\text{Si}_2$ m/z [M+H]⁺ 492,1783, 490,1803, найдено 492,1786, 490,1804.

[0295] Силиловый эфир 185 (11,06 г, 22,5 ммоль) обрабатывали 1% раствором HCl в 95% EtOH (условия десилирования описаны Cunico et al., 1980) (200 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Полученный раствор охлаждали (CO_2 /ацетон), нейтрализовали добавлением по каплям 7М NH_3 в MeOH (10 мл) при перемешивании, затем концентрировали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало 2-{{[6-бром-3-пиридинил]окси}метил}-1,3-пропандиол (186) (5,56 г, 94%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH_2Cl_2) 90-91°C;

45 ¹Н ЯМР (CDCl_3) δ 8,07 (д, $J=3,1$ Гц, 1Н), 7,36 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,12 (дд, $J=8,7, 3,1$ Гц, 1Н), 4,15(д, $J=6,1$ Гц, 1Н), 3,95 (дт, $J=10,8, 4,9$ Гц, 1Н), 3,92 (дт, $J=10,8, 5,3$ Гц, 1Н), 2,24 (м, 1Н), 1,99 (т, $J=5,1$ Гц, 2Н); элементный анализ: ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$) С, Н, N.

[0296] Суспензию диола 186 (5,25 г, 20,0 ммоль) в безводном ТГФ (66 мл) в атмосфере

N₂ перемешивали при комнатной температуре до полного растворения твердого вещества (~10 минут), затем обрабатывали 60% NaH (0,829 г, 20,7 ммоль), быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 60 минут (до получения белого осадка) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (3,21 г, 21,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 100 минут. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-33% Et₂O/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 33-50% Et₂O/петролейный эфир давало 3-[(6-бром-3-пиридинил)окси]-2-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1-пропанол (187) (5,97 г, 79%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,07 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,7, 3,1 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=9,2, 6,6 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=9,2, 5,9 Гц, 1H), 3,94-3,80 (м, 4H), 2,27 (дд, J=6,3, 4,8 Гц, 1H), 2,18 (септ., J=5,4 Гц, 1H), 0,89 (с, 9H), 0,06, 0,05 (2с, 6H); HRESIMS вычислено для C₁₅H₂₇BrNO₃Si m/z [M+H]⁺ 378,0918, 376,0938, найдено 378,0912, 376,0931,

[0297] Йодирование спирта 187 использованием I₂, PPh₃ и имидазола, как в примере 2GGG выше, в течение 18 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании петролейным эфиром и пентаном (головные фракции) и затем смесью 5-25% Et₂O/пентан давали 2-бром-5-[3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(иодметил)пропокси]пиридин (188) (97%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,07 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,7, 0,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=9,2, 5,7 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=9,2, 6,1 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=10,1, 5,6 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=10,1, 5,5 Гц, 1H), 3,36 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,12 (септ., J=5,8 Гц, 1H), 0,89 (с, 9H), 0,06 (2с, 6H); HRESIMS вычислено для C₁₅H₂₆BrINO₂Si m/z [M+H]⁺ 487,9935, 485,9955, найдено 487,9931, 485,9952.

[0298] Алкилирование 2-бром-4(5)-нитроимидазола (80) при использовании йодида 188 и K₂CO₃, как в примере 2GGG выше, в течение 42 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-20% EtOAc/петролейный эфир (головные фракции) и затем смесью 20-33% EtOAc/петролейный эфир давали 2-бром-5-[3-(2-бром-4-нитро-1Н-имида-1-ил)-2-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}пропокси]пиридин (189) (73%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 132-134°C;

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,05 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,40 (дд, J=8,7, 0,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 4,25 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,01 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,77 (дд, J=10,7, 4,9 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=10,6, 4,6 Гц, 1H), 2,53 (м, 1H), 0,91 (с, 9H), 0,08, 0,07 (2с, 6H); элементный анализ: (C₁₈H₂₆Br₂N₄O₄Si) C, H, N.

[0299] Тетра-н-бутиламмонийфторид (13,0 мл 1M раствора в ТГФ, 13,0 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору силилового эфира 189 (6,78 г, 12,3 ммоль) в безводном ТГФ (140 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли ледяной водой (120 мл) и экстрагировали EtOAc (5×120 мл). Экстракты промывали насыщенным раствором соли (100 мл), затем упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-80% Et₂O/петролейный

5 эфир, петролейным эфиром и смесью 0-1% MeOH/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 2-3% MeOH/CH₂Cl₂ давало 3-(2-бром-4-нитро-1Н-имиазол-1-ил)-2-{{(6-бром-3-пиридинил)окси]метил}-1-пропанол (190) (5,36 г, 100%) в виде бледно-желтой пены;

10 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,07 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 4,32 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,09 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,87 (дд, J=10,7, 4,7 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=10,8, 4,8 Гц, 1H), 2,57 (м, 1H); HRESIMS вычислено для C₁₂H₁₃Br₂N₄O₄ m/z [M+H]⁺ 438,9258, 436,9278, 434,9298, найдено 438,9262, 436,9279, 434,9299.

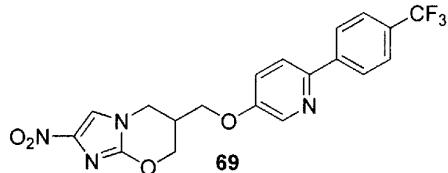
15 [0300] Замыкание кольца спирта 190 при помощи NaN (1,35 экв.), как в примере 2GGG, в течение 200 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% MeOH/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-3% MeOH/CH₂Cl₂ давали 6-{{(6-бром-3-пиридинил)окси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин (191) (71%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 197-199°C;

20 ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,15 (ушир.д, J=3,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,56 (дд, J=8,7, 0,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=11,0, 2,7 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=12,5, 5,5 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=10,0, 6,8 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=10,0, 6,7 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=12,6, 6,8 Гц, 1H), 2,85 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

25 [0301] Реакция сочетания Сузуки бромида 191 и 4-фторфенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 140 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-4% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 5-6% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 68 (85%) в виде бледно-желто-коричневого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 214-216°C;

30 ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,38 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (ддт, J=8,9, 5,6, 2,6 Гц, 2H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,27 (дт, J=8,9, 2,6 Гц, 2H), 4,63 (дд, J=11,0, 2,9 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=11,1, 7,1 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=12,5, 5,5 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=10,0, 6,8 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=10,0, 6,7 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=12,6, 6,9 Гц, 1H), 2,89 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₈H₁₅FN₄O₄) C, H, N.

35 [0302] QQQ. Синтез 2-нитро-6-{{(6-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридинил)окси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 69 таблицы 1) при использовании способа схемы 15



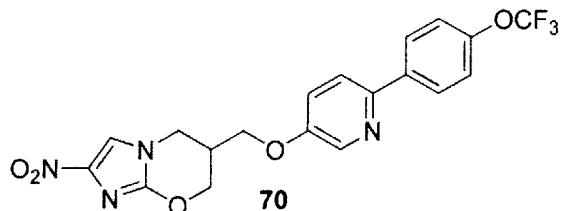
45 [0303] Реакция сочетания Сузуки бромида 191 (см. пример 2PPP) и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 140 минут, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-4% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 4-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 69 (41 мг, 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 233-235°C;

1H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,45 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,24 (ушир.д, J=8,1 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,81 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 7,57 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=

11,0, 2,9 Гц, 1Н), 4,50 (дд, J=11,1, 7,1 Гц, 1Н), 4,32 (дд, J=12,5, 5,4 Гц, 1Н), 4,28 (дд, J=10,0, 6,7 Гц, 1Н), 4,25 (дд, J=10,1, 6,7 Гц, 1Н), 4,09 (дд, J=12,6, 6,8 Гц, 1Н), 2,90 (м, 1Н); элементный анализ: (C₁₉H₁₅F₃N₄O₄) С, Н, N.

[0304] RRR. Синтез 2-нитро-6-[(6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил}окси)

5 метил]-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин (соединение 70 таблицы 1) при использовании способа схемы 15



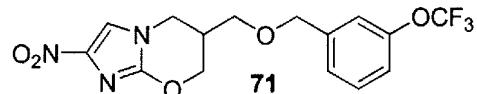
[0305] Реакция сочетания Сузуки бромида 191 (см. пример 2PPP) и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2M, в течение 140 минут, с последующей 15 хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-4% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 4-5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 70 (55 мг, 89%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (MeOH/CH₂Cl₂/гексан) 180-181°C;

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 8,14 (дт, J=8,9, 2,5 Гц, 2Н), 8,11 (с, 1Н), 7,96

20 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,54 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1Н), 7,44 (ушир.дд, J=8,8, 0,8 Гц, 2Н), 4,64 (дд, J= 10,9, 2,9 Гц, 1Н), 4,49 (дд, J=11,0, 7,1 Гц, 1Н), 4,32 (дд, J=12,5, 5,4 Гц, 1Н), 4,26 (дд, J=10,1, 6,7 Гц, 1Н), 4,23 (дд, J=10,1, 6,7 Гц, 1Н), 4,09 (дд, J=12,6, 6,8 Гц, 1Н), 2,89 (м, 1Н); элементный анализ: (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) С, Н, N.

[0306] SSS. Синтез 2-нитро-6-([3-(трифторметокси)бензил]окси)метил]-6,7-дигидро-

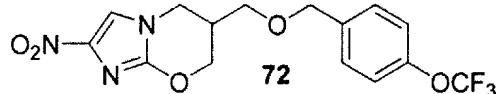
25 5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 71 таблицы 1) при использовании способа схемы 14



30 [0307] Алкилирование оксазинового спирта 180 (см. пример 2MMM) при использовании 3-(трифторметокси)бензилбромида и NaH (1,6 экв.), как в примере 2UU выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 71 (56%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 60-61°C;

35 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (с, 1Н), 7,39 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,21 (ушир.д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,20- 7,14 (м, 2Н), 4,54 (с, 2Н), 4,51 (ддд, J=11,5, 3,4, 0,9 Гц, 1Н), 4,36 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1Н), 4,15 (ддд, J=12,3, 5,6, 0,8 Гц, 1Н), 4,03 (дд, J=12,3, 7,5 Гц, 1Н), 3,62 (дд, J=9,6, 5,8 Гц, 1Н), 3,57 (дд, J=9,6, 6,6 Гц, 1Н), 2,68 (м, 1Н); элементный анализ: (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) С, Н, N.

40 [0308] TTT. Синтез 2-нитро-6-([4-(трифторметокси)бензил]окси)метил]-6,7-дигидро- 5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 72 таблицы 1) при использовании способа схемы 14

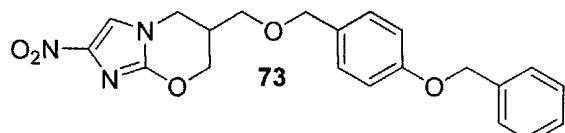


45 [0309] Алкилирование оксазинового спирта 180 (см. пример 2MMM) при использовании 4-(трифторметокси)бензилбромида (1,9 экв.) и NaH (1,6 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на

силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 2% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 72 (59%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 92-93°C;

5 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (с, 1H), 7,32 (дт, J=8,7, 2,3 Гц, 2H), 7,21 (ушир.д, J=8,0 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,51 (ддд, J=11,3, 3,3, 0,9 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,15 (ддд, J= 12,3, 5,6, 0,8 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=12,3, 7,5 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=9,6, 5,9 Гц, 1H), 3,56 (дд, J= 9,6, 6,5 Гц, 1H), 2,67 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) С, Н, N.

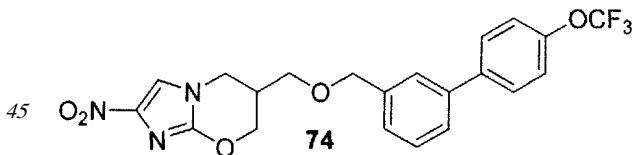
10 [0310] UUU. Синтез 6-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 73 таблицы 1) при использовании способа схемы 14



[0311] Раствор 4-(бензилокси)бензилйодида (описан в литературе Cativiela et al., 1995, через йодирование 4-(бензилокси)бензилового спирта) (98 мг, 0,302 ммоль) в безводном ДМФА (0,3 мл, затем 2×0,4 мл для промывки) добавляли к раствору оксазинового спирта 180 (см. пример 2МММ) (30,7 мг, 0,154 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) в 20 атмосфере N₂ при 0°C. Смесь обрабатывали 60% NaH (8,8 мг, 0,22 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 35 минут смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (10 мл), добавляли к насыщенному раствору соли 25 (40 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл) и EtOAc (3×50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха и остаток хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-2% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 2-3% EtOAc/CH₂Cl₂ давало неочищенный продукт (20 мг), который затем 30 хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 25-40% EtOAc/петролейный эфир сначала давало головные фракции, и последующее элюирование EtOAc давало соединение 73 (15 мг, 25%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 150-151°C;

35 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,46-7,29 (м, 6H), 7,20 (дт, J=8,6, 2,4 Гц, 2H), 6,96 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,48 (ддд, J=11,4, 3,3, 0,8 Гц, 1H), 4,46 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,43 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=11,4, 7,9 Гц, 1H), 4,09 (ушир.д, J=12,3, 5,5 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=12,3, 7,6 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,6, 5,7 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=9,6, 6,7 Гц, 1H), 2,62 (м, 1H); элементный анализ: (C₂₁H₂₁N₃O₅) С, Н, N.

40 [0312] VVV. Синтез 2-нитро-6-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-3-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина (соединение 74 таблицы 1) при использовании способа схемы 14



[0313] Смесь оксазинового спирта 180 (см. пример 2МММ) (200,3 мг, 1,01 ммоль) и 3-йодбензилбромида (406 мг, 1,37 ммоль) в безводном ДМФА (7,5 мл) в атмосфере N₂

при 0°C обрабатывали 60% NaH (57 мг, 1,43 ммоль), затем быстро дегазировали и снова герметично закрывали в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 140 минут смесь охлаждали (CO₂/ацетон), гасили смесью лед/водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и разбавляли водой (40 мл) для осаждения

5 неочищенного твердого вещества, которое отделяли фильтрованием и промывали водой и петролейным эфиром (0,49 г). Фильтрат экстрагировали EtOAc (3×80 мл) и затем экстракты промывали насыщенным раствором соли (50 мл). Объединенные экстракты упаривали досуха, остаток объединяли с полученным ранее твердым

10 веществом и хроматографировали на силикагеле. Элюирование смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ сначала давало головные фракции, и последующее элюирование смесью 1-2% EtOAc/CH₂Cl₂ давало 6-{[(3-йодбензил)окси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (182) (184 мг, 44%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 127-130°C;

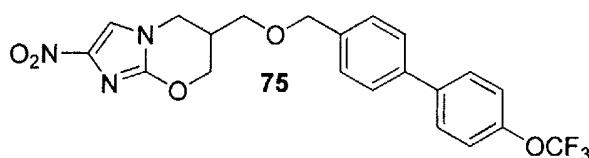
15 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,69-7,62 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,10 (ушир.т, J=8,0 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=11,4, 3,1 Гц, 1H), 4,48 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,44 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=11,4, 7,7 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=12,3, 5,5 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=12,3, 7,4 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=9,6, 5,8 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=9,6, 6,7 Гц, 1H), 2,66 (м, 1H); элементный анализ: (C₁₄H₁₄IN₃O₄)

20 С, Н, Н.

[0314] Реакция сочетания Сузуки йодида 182 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2XX выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 74 (92%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 78-80°C;

25 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,58 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,51 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,33-7,26 (м, 3H), 4,61 (д, J=11,9 Гц, 1H), 4,57 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=11,4, 3,2, 0,7 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=11,4, 7,6 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=12,4, 5,5 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=12,3, 7,4 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=9,6, 5,8 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=9,6, 6,7 Гц, 1H), 2,67 (м, 1H); элементный анализ: (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) С, Н, Н.

30 [0315] WWW. Синтез 2-нитро-6-{[(4'-трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазина (соединение 75 таблицы 1) при использовании способа схемы 14



40 [0316] Алкилирование оксазинового спирта 180 (см. пример 2МММ) при использовании 4-йодбензилбромида и NaH (1,4 экв.), как в примере 2UU выше, в течение 3 часов, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 3% EtOAc/CH₂Cl₂ давали 6-{[(4-йодбензил)окси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин (183) (42%) в виде белого твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/гексан) 161-163°C;

45 ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,70 (дт, J=8,3, 2,0 Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,03 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2H), 4,50 (дд, J=11,4, 3,3, 0,8 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,34 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=12,3, 5,6, 0,8 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=12,3, 7,6 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=9,6, 5,8 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=

9,6, 6,5 Гц, 1Н), 2,65 (м, 1Н); HRFABMS вычислено для $C_{14}H_{15}IN_3O_4$ m/z [M+H]⁺ 416,0107, найдено 416,0108.

[0317] Реакция сочетания Сузуки йодида 183 и 4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты, как в примере 2XX выше, с последующей хроматографией продукта на силикагеле при элюировании смесью 0-1% EtOAc/CH₂Cl₂ (головные фракции) и затем смесью 1-1,5% EtOAc/CH₂Cl₂ давали соединение 75 (95%) в виде кремового твердого вещества: т.пл. (CH₂Cl₂/пентан) 135-138°C;

¹⁰ ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,59 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2Н), 7,55 (дт, J=8,3, 1,9 Гц, 2Н), 7,40 (с, 1Н), 7,37 (ушир.д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,29 (ушир.дд, J=8,7, 0,8 Гц, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,52 (ддд, J=11,4, 3,3, 0,8 Гц, 1Н), 4,37 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1Н), 4,15 (ддд, J=12,3, 5,6, 0,7 Гц, 1Н), 4,04 (дд, J=12,3, 7,5 Гц, 1Н), 3,64 (дд, J=9,6, 5,8 Гц, 1Н), 3,58 (дд, J=9,6, 6,6 Гц, 1Н), 2,68 (м, 1Н); элементный анализ: (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) С, Н, Н.

15 ПРИМЕР 3. Биологическая активность и стабильность

[0318] Биологическую активность соединений по настоящему изобретению оценивали следующим образом. Результаты представлены ниже в таблице 2.

[0319] (а) Минимальные ингибирующие концентрации (MIC)

Соединения оценивали на их активность против реплицирующего *Mycobacterium tuberculosis* в 8-дневном микропланшетном анализе с использованием реагента Alamar blue (добавляли в день 7) для определения роста (MABA) (Collins et al., 1997; Falzari et al., 2005). Наименьшую концентрацию соединения, обеспечивающую ингибицию >90%, рассматривали как MIC. Для скрининга на активность соединений против бактерий в нереплицирующем состоянии, которое моделирует клиническую перистентность, использовали 11-дневный высокопроизводительный люминесцентный анализ с низкой регенерацией кислорода (LORA), где бактерии *M. tuberculosis*, содержащие плазмиду с ацетамидаизным промотором, управляющим бактериальным геном люциферазы, сначала адаптировали к условиям с низким содержанием кислорода при помощи продленной культуры (Cho et al., 2007).

[0320] (б) Анализ цитотоксичности с использованием клеток млекопитающих

Это оценивали против VERO клеток (CCL-81, American Type Culture Collection) при воздействии в течение 72 часов в анализе с использованием тетразолиевого красителя (Falzari et al., 2005).

[0321] (с) Антипротозойный скрининг

Соединения оценивали на их активность как против амастигот *Trypanosoma cruzi*, так и против амастигот *Leishmania donovani* (свободные или инкапсулированные в макрофагах), в соответствии со следующими протоколами:

[0322] (i) Анализ *Trypanosoma cruzi*

⁴⁰ L-6 клетки (2×10³) в среде (100 мкл RPMI 1640, дополненной 2 мМ 1-глутамина плюс 10% термоактивированная фетальная телячья сыворотка) высевали в 96-луночные микротитровальные планшеты (CostarTM) и инкубировали при 37°C (5% CO₂) в течение 1 дня. Добавляли суспензию (50 мкл) трипомастигот *Trypanosoma cruzi* (5×10³ штамма Tulahuen C2C4, содержащего ген β-галактозидазы) и клетки инкубировали при 37°C (5% CO₂) еще в течение 48 часов для установления инфекции. Среду удаляли и заменяли свежей средой, и инфицированные клетки затем инкубировали при 37°C (5% CO₂) в течение 96 часов либо в среде как таковой, либо в присутствии серийных (3-кратные) разведений испытуемых соединений (изначально получали в виде 10 мг/мл исходных

растворов в ДМСО и разводили в среде). Бензнидазол использовали в качестве стандарта в каждом анализе. После инкубации добавляли хлорфеноловый красный гликозид (100 мМ) в 0,1% Nonidet P40/PBS (50 мкл) и (через 6 часов) измеряли спектральную поглощательную способность при 540 нм и использовали для расчета значений IC₅₀.

5 [0323] (ii) Анализ аксенических *Leishmania donovani*

Выращенные в аксенических условиях амастиготы *L. donovani* (МНОМ-ЕТ-67/L82)

из здоровой культуры в log фазе высевали при плотности 1×10^6 /мл среды (SM, pH 5,4 плюс 10% термоактивированная фетальная телячья сыворотка) в 96-луночные 10 микротитровальные планшеты (CostarTM) и инкубировали при 37°C (5% CO₂) в течение 70 часов либо в среде как таковой, либо в присутствии серийных (3-кратные) разведений испытуемых соединений (изначально получали в виде 10 мг/мл исходных растворов в ДМСО и разводили в среде). Милтефосин использовали в качестве стандарта в каждом 15 анализе. После инкубации в каждую лунку добавляли ресазуриновый флуоресцентный краситель и инкубацию продолжали еще в течение 2 часов. Значения IC₅₀ определяли на основании измерений флуоресценции.

15 [0324] (iii) Анализ макрофагов, инфицированных *Leishmania donovani*

Свежехарвестированные мышиные макрофаги в среде (RPMI 1640 плюс 10%

20 термоактивированная фетальная телячья сыворотка) инкубировали при 37°C (5% CO₂) в течение 24 часов и затем инфицировали (1:3 макрофагов к амастиготам) с аксенической культурой амастигот *L. donovani* (МНОМ-ЕТ-67/L82) в среде (SM, pH 5,4 плюс 10% термоактивированная фетальная телячья сыворотка). Инфицированные макрофаги 25 высевали при плотности $1,2 \times 10^6$ /мл (путем разведения в RPMI+10% FCS) в 16-луночные предметные стекла (Lab-tekTM) и инкубировали при 37°C (5% CO₂) в течение 24 часов. Среду удаляли и заменяли свежей средой (RPMI 1640+10% FCS), и это повторяли после 30 смешивания. Инфицированные макрофаги затем инкубировали при 37°C (5% CO₂) в течение 96 часов либо в среде как таковой, либо в присутствии серийных (3-кратные) разведений испытуемых соединений (изначально получали в виде 10 мг/мл исходных растворов в ДМСО и разводили в среде). Милтефосин использовали в качестве стандарта в каждом анализе. После удаления среды и лунок предметные стекла 35 фиксировали (5 минут в 100% MeOH) и окрашивали (10% Giemsa, 10 минут). Отношение инфицированных макрофагов к неинфицированным определяли путем исследования под микроскопом и затем рассчитывали значения IC₅₀ при помощи анализа линейной регрессии.

40 Таблица 2
In vitro биологическая активность выбранных соединений таблицы 1

No	MIC (мкМ)		VERO	<i>T. cruzi</i>	IC ₅₀ (нг/мл)			
	MABA (аэробные)	LORA (аэробные)			<i>L. donovani</i>			
					аксен	макро		
7	0,53	24	ND	3,2	0,016	0,40		
8	0,04	14	>128	4,1	0,017	0,38		
9	0,04	3,7	>128	1,2	0,016	0,20		
10	0,045	11	>128	2,0	0,040	0,23		
11	0,08	>128	>128	18	0,028	0,47		
12	0,087	64	>128	9,4	0,016	0,74		
25	0,25	34	>128	0,24	0,029	0,22		
26	0,30	50	>128	0,34	0,013	0,36		

47	3,8	15	ND	1,1	0,041	0,084
49	0,46	3,0	>128	0,55	0,048	0,065
50	0,24	5,1	>128	6,3	0,041	0,15
51	0,055	1,5	>128	15	0,046	0,17
54	0,20	1,4	>128	0,74	0,047	0,095
71	0,33	15	>128	0,56	0,20	0,65
72	2,4	7,9	46	0,62	0,089	0,55
73	3,1	35	113	2,8	0,16	0,53
74	0,22	2,9	>128	0,94	0,16	0,54
75	0,30	>128	>128	0,47	0,20	0,67

[0325] In vitro микросомальную стабильность и in vivo биологическую активность выбранных соединений по настоящему изобретению также оценивали следующим образом, и результаты представлены в таблице 3.

[0326] (а) Стабильность соединений в человеческих и мышиных микросомах

Испытуемые соединения (1 мКМ) инкубировали при 37°C с объединенными препаратами микросом печени человека или CD-1 мышей (конечная концентрация белка 0,5 мг/мл) и NADPH регенерирующей системой (MgCl₂, 3,3 мМ; G6P, 3,3 мМ; G6PD, 0,4 Ед./мл; NADP+, 1,3 мМ) в фосфатном буфере (75 мМ, pH 7,4), с использованием конечного объема 200 мкл. Соединения растворяли в ДМСО таким образом, чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Реакции останавливали в точке времени 0 и 60 минут путем добавления MeCN (100 мкл), содержащего 0,2 мКМ метопропола, в качестве внутреннего стандарта. Образцы разводили 10x и центрифугировали, затем проводили анализ ЖХ-МС/МС с использованием ионизации электрораспылением и SRM мониторинг с использованием градиентного метода ЖХ. ЖХ площади пиков интегрировали и выражали как отношение площадей пиков аналит/IS (PAR), и среднее значение для каждой точки времени рассчитывали из данных, полученных в двух повторах. Остаточное процентное содержание рассчитывали следующим образом:

$$\% \text{ остаточн.} = 100 \times (\text{Среднее PAR}_{T60} / \text{Среднее PAR}_{T0})$$

[0327] (б) In vivo анализ острой ТВ инфекции у мышей

BALB/c мышей инфицировали через аэрозоль с суспензией $\sim 2 \times 10^6$ колониеобразующих единиц (КОЕ) M.tuberculosis Erdman/мл (Falzari et al., 2005). Каждое соединение вводили перорально группе из 7 или 8 мышей при 100 мг/кг ежедневно, 5 дней в неделю в течение 3 недель, начиная со дня 11 после инфицирования. Соединения вводили в виде суспензии в 0,5% СМС/0,08% Tween 80 в воде. Мышей умерщвляли в день 31 и определяли количество КОЕ в легких и сравнивали с КОЕ у мышей, которым вводили только носитель, в данной точке времени. PA-824 использовали в качестве положительного контроля в каждом эксперименте и результаты представляли в виде отношения среднее уменьшение КОЕ у мышей, обработанных соединением/среднее уменьшение КОЕ у мышей, обработанных PA-824. В данном анализе PA-824 вызывал до 2,5-3 log уменьшения КОЕ.

Таблица 3

Микросомальная стабильность и in vivo биологическая активность соединений, выбранных из таблицы 1

No	Микросомы (% остаточн.)		In vivo эффективность против PA-824
	Человек	Мышь	
PA-824	82	94	1,00
12	82	81	112

25	68	30	0,025
72	71	41	ND

ССЫЛОЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Содержание каждого из документов, перечисленных ниже, включено в настоящее

5 описание посредством ссылки.

Патентные документы США

Патент США 5668127

Патент США 6087358

US 2006063929A1

10 Международные патентные документы

DE 2312518

EP 1555267

JP 2005/330266

WO 2004/033463

15 WO 2005/042542

WO 2007/075872

WO 2008/112483

WO 2009/120789

Непатентные публикации

20 Anderson et al., Org. Biomol. Chem. 6, 1973-1980 (2008).

Apparu et al., Tetrahedron: Asymmetry 11, 2885-2898 (2000).

Ashtekar et al., Antimicrob. Agents Chemother. 37, 183-186 (1993).

Cavalli et al., J. Med. Chem. 52, 7339-7359 (2009).

Cativiela et al., J. Org. Chem. 60, 3074-3083 (1995).

25 Cho et al., Antimicrob. Agents Chemother. 51, 1380-1385 (2007).

Collins et al., Antimicrob. Agents Chemother. 41, 1004-1009 (1997).

Cunico et al., J Org. Chem. 45, 4797-4798 (1980).

Curran et al., J Am. Chem. Soc. 120, 342-351 (1998).

Falzari et al., Antimicrob. Agents Chemother. 49, 1447-1454 (2005).

30 Ferrara et al., Lancet 367, 1328-1334 (2006).

Helmboldt et al., Org. Lett. 8, 1573-1576 (2006).

Kim et al., J. Med Chem. 52, 1317-1328 и 1329-1344 (2009).

Kim et al., J Med. Chem. 44, 3092-3108 (2001).

Kopka et al., Bioorg. Med. Chem. 11, 3513-3527 (2003).

35 Li et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 2256-2262 (2008).

Manjunatha et al., Proc. Natl. Acad. ScL USA 103, 431-436 (2006).

Matsumoto et al., PLoS Medicine 3, 2131-2143 (2006).

Nagarajan et al., Eur. J. Med. Chem. 24, 631-633 (1989).

Sasaki et al., J Med. Chem. 49, 7854-7860 (2006).

40 Sehgal et al., J. Med. Chem. 24, 601-604 (1981).

Singh et al., Science 322, 1392-1395 (2008).

Stover et al., Nature 405, 962-966 (2000).

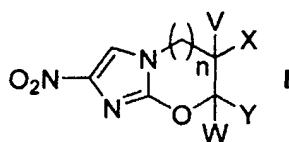
Tyagi et al., Antimicrob. Agents Chemother. 49, 2289-2293 (2005).

Wennerberg et al., J Org. Chem. 64, 54-59 (1999).

45

Формула изобретения

1. Соединение, имеющее общую структурную формулу I:



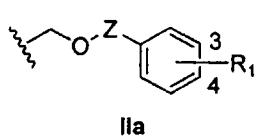
5

где n равно 1,

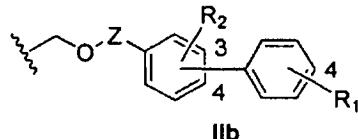
V и W независимо представляют собой H или CH_3 , и

один из X или Y представляет собой H , и другой представляет собой одну из формул IIa или IIb, где формулы IIa и IIb имеют общие структуры:

10



IIa



IIb

15

где формула IIa включает единственное кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее R_1 в качестве заместителя, и формула IIb включает первое кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее в качестве заместителей как R_2 , так и концевое кольцо, отмеченное в положении 4 и содержащее R_1 в качестве заместителя,

20

где единственное кольцо формулы IIa и первое кольцо и концевое кольцо формулы IIb включают C , CH или N в каждом положении в кольце, где единственное кольцо формулы IIa и первое кольцо и концевое кольцо формулы IIb независимо содержат не более двух атомов азота;

Z в формулах IIa и IIb представляет собой CH_2 или прямую связь,

25

R_1 независимо представляют собой любой один или два из H , F , $C1$, CF_3 , OCF_3 или OCH_2Ph , и

R_2 представляет собой H .

2. Соединение по п.1, где:

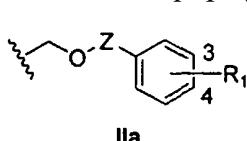
30

n равно 1,

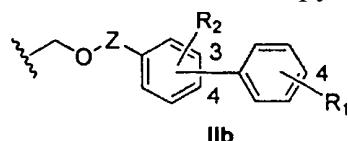
V и W независимо представляют собой H или CH_3 , и

один из X или Y представляет собой H , и другой представляет собой одну из формул IIa или IIb, где формулы IIa и IIb имеют общие структуры:

35



IIa



IIb

40

где формула IIa включает единственное кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее R_1 в качестве заместителя, и формула IIb включает первое кольцо, отмеченное в положении 3 и положении 4 и содержащее в качестве заместителей как R_2 , так и концевое кольцо, отмеченное в положении 4 и содержащее R_1 в качестве заместителя,

45

где первое кольцо формулы IIb включает C , CH или N в каждом положении в кольце, где первое кольцо формулы IIb включает не более двух атомов азота, и единственное кольцо формулы IIa и концевое кольцо формулы IIb оба включают C или CH в каждом положении в кольце,

Z в формулах IIa и IIb представляет собой CH_2 или прямую связь,

R₁ представляет собой 4-F, 4-CF₃, 3-OCF₃, 4-OCF₃ или 4-OCH₂Ph, и

R₂ представляет собой H.

3. Фармацевтическая композиция, предназначенная для предупреждения и лечения микробной инфекции, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципинент, адъювант, носитель, буфер, стабилизатор или их смесь.

5. Способ предупреждения и лечения микробной инфекции, включающий введение фармацевтической композиции по п.3.

10. Способ по п.5, где микробная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi* или *Leishmania donovani*.

7. Соединение, выбранное из группы, включающей:

15. А. 2-нитро-7-{{4-(трифторметокси)фенокси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

Б. 7-{{4-(бензилокси)фенокси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

20. С. 7-{{(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси}метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

Д. 2-нитро-7-{{4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

25. Е. 2-нитро-7-{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

Ф. 7-{{5-(4-фторфенил)-2-пиридинил}окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

25. Г. 2-нитро-7-{{5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

Н. 7-{{6-(4-фторфенил)-3-пиридинил}окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

30. И. 2-нитро-7-{{6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

Ж. 7-метил-2-нитро-7-{{4-(трифторметокси)фенокси}метил}-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

К. 7-{{4-(бензилокси)фенокси}метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

35. Л. 7-{{(4'-фтор[1,1-бифенил]-4-ил)окси}метил}-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

М. 7-метил-2-нитро-7-{{4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

40. Н. 7-метил-2-нитро-7-{{4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил}окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

О. 7-{{5-(4-фторфенил)-2-пиридинил}окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

Р. 7-метил-2-нитро-7-{{5-[4-(трифторметил)фенил]-2-пиридинил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

45. Q. 7-метил-2-нитро-7-{{5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил}окси}метил]-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

Р. 7-{{6-(4-фторфенил)-3-пиридинил}окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидаzo[2,1-b][1,3]оксазин;

S. 7-метил-2-нитро-7-[({6-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридинил}окси)метил]-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

Т. 7-метил-2-нитро-7-[({6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил}окси)метил]-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

5 У. 2-нитро-7-({[3-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

В. 2-нитро-7-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

10 W. 7-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

Х. 2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-3-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

Y. 2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

15 Z. 7-метил-2-нитро-7-({[3-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

AA. 7-метил-2-нитро-7-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

20 BB. 7-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-7-метил-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

CC. 7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]3-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

DD. 7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

25 EE. (7R)-7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

FF. (7S)-7-метил-2-нитро-7-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

30 GG. 2-нитро-6- {[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

HH. (6R)-2-нитро-6- {[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

II. (6S)-2-нитро-6- {[4-(трифторметокси)фенокси]метил}-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

35 JJ. 6- {[(4'-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил)окси]метил}-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

KK. 2-нитро-6- {[4'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

40 LL. 2-нитро-6- {[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

MM. 6- {[5-(4-фторфенил)-2-пиридинил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

NN. 2-нитро-6- {[5-[4-(трифторметил)фенил]-2-пиридинил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

45 OO. 2-нитро-6- {[5-[4-(трифторметокси)фенил]-2-пиридинил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

PP. 6- {[6-(4-фторфенил)-3-пиридинил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-b][1,3]оксазин;

QQ. 2-нитро-6-[({6-[4-(трифторметил)фенил]-3-пиридинил}окси)метил]-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин;

RR. 2-нитро-6-[({6-[4-(трифторметокси)фенил]-3-пиридинил}окси)метил]-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин;

5 SS. 2-нитро-6-({[3-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин;

TT. 2-нитро-6-({[4-(трифторметокси)бензил]окси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин;

10 UU. 6-({[4-(бензилокси)бензил]окси}метил)-2-нитро-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин;

VV. 2-нитро-6-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-3-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин и

15 WW. 2-нитро-6-({[4'-(трифторметокси)[1,1'-бифенил]-4-ил]метокси}метил)-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин; и
их смеси, оптические или геометрические изомеры, фармакологически приемлемые солевые производные.

20

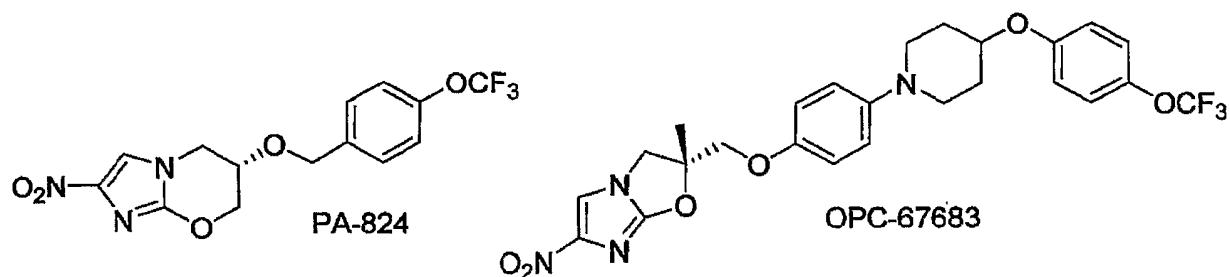
25

30

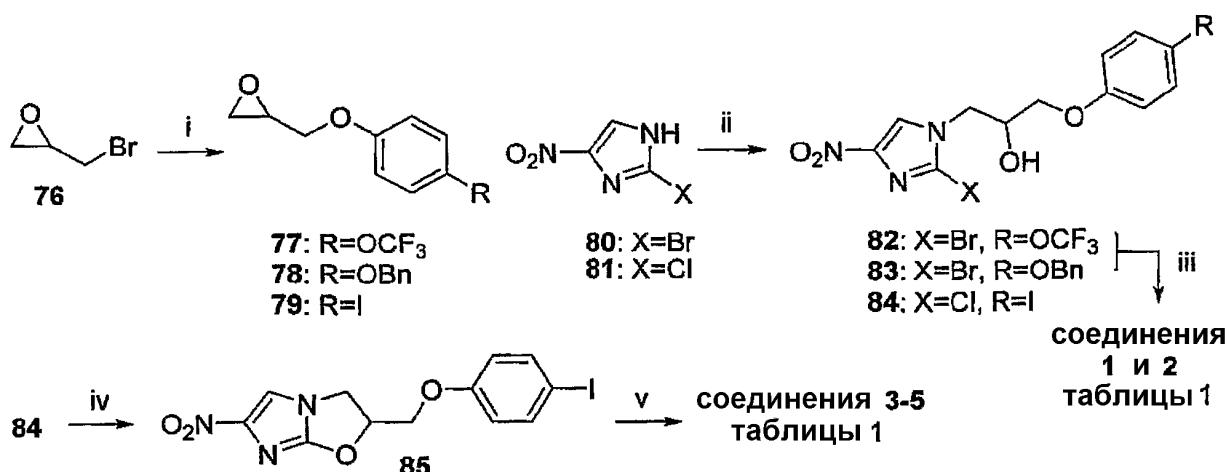
35

40

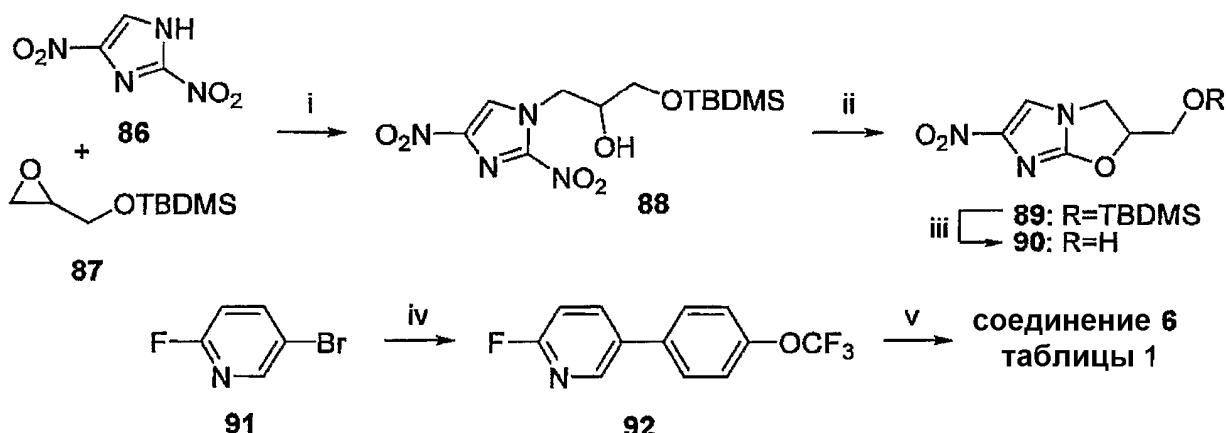
45



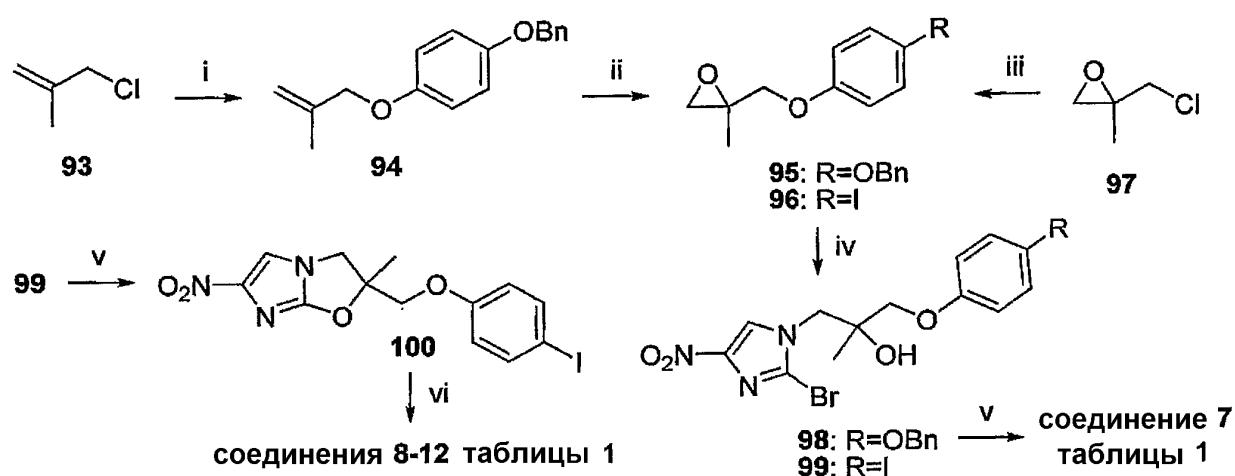
ФИГ. 1



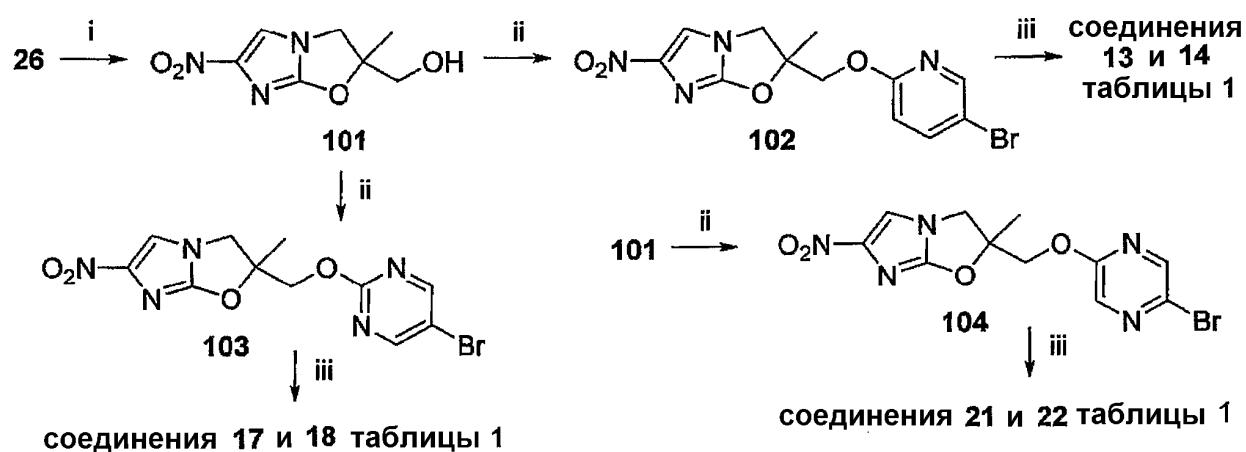
ФИГ.3



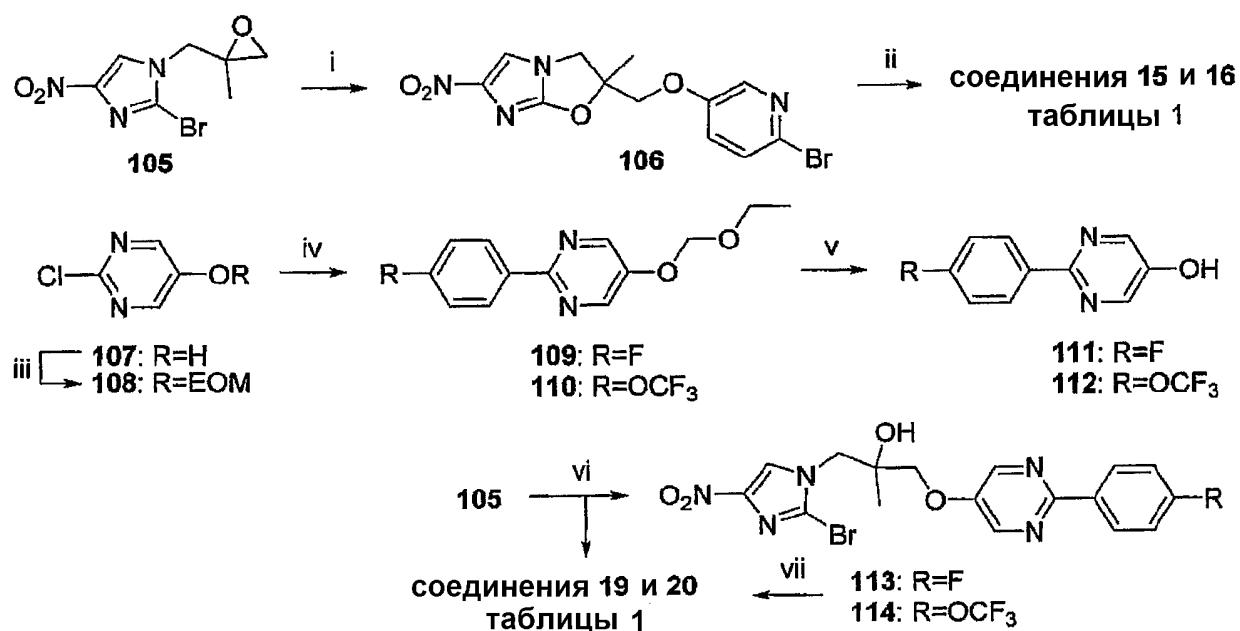
ФИГ.4



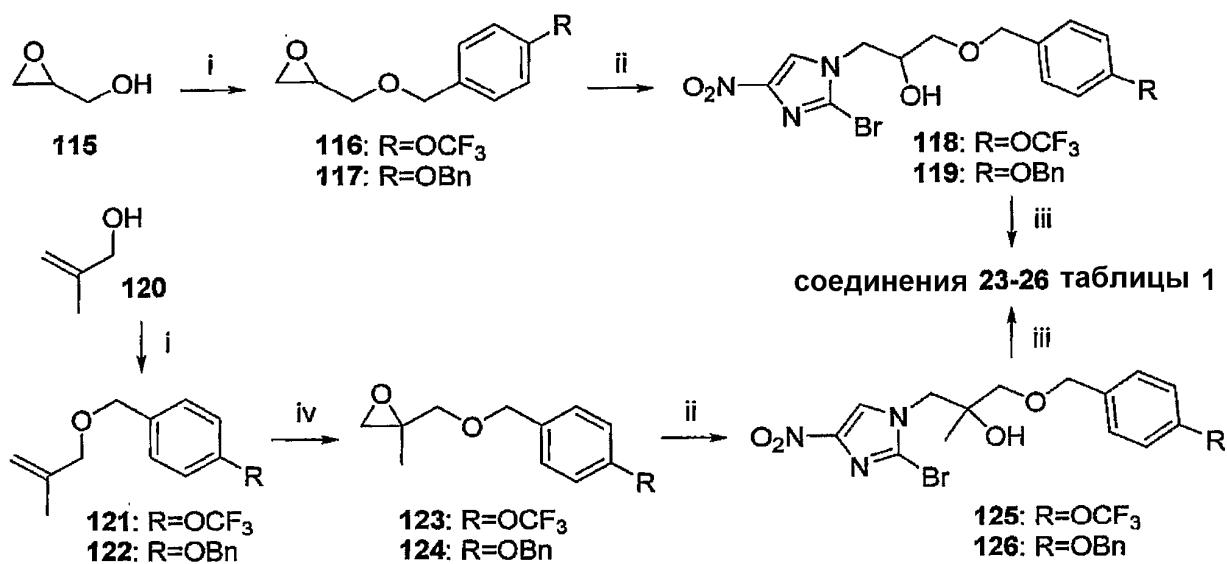
ФИГ.5



ФИГ.6

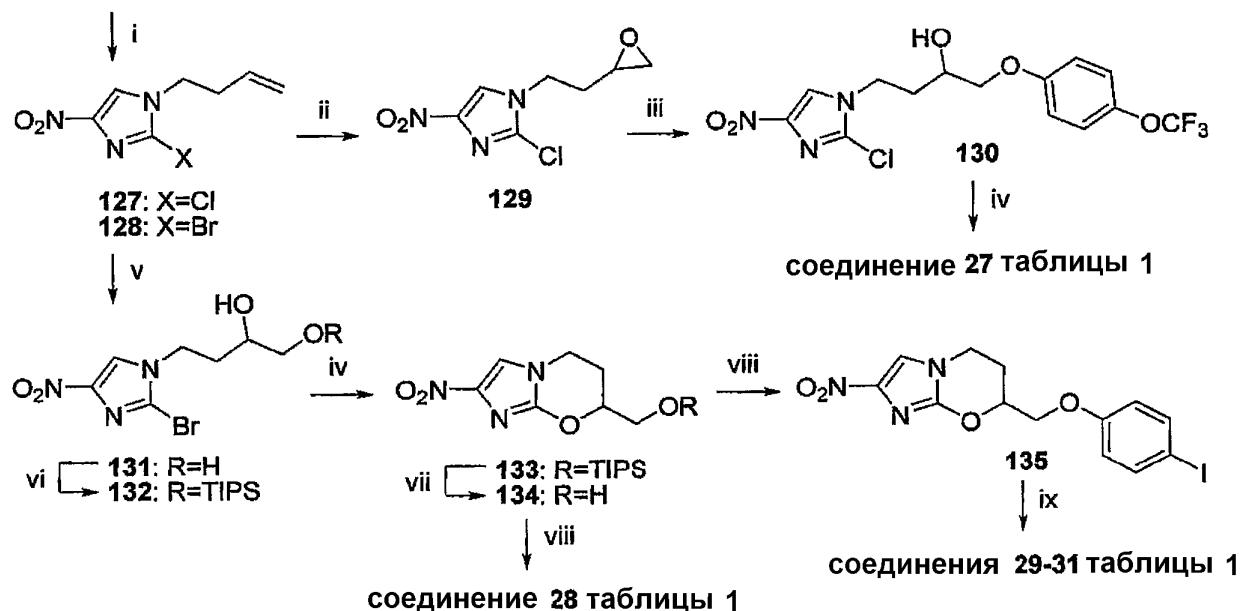


ФИГ. 7

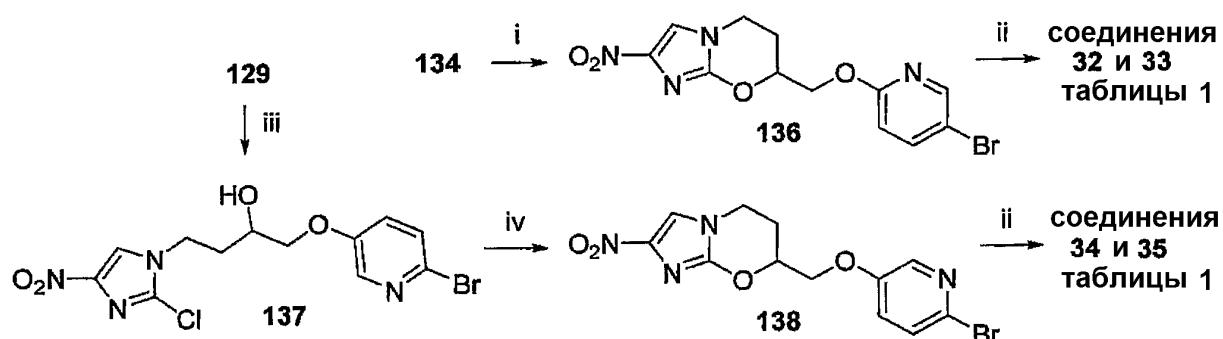


ФИГ.8

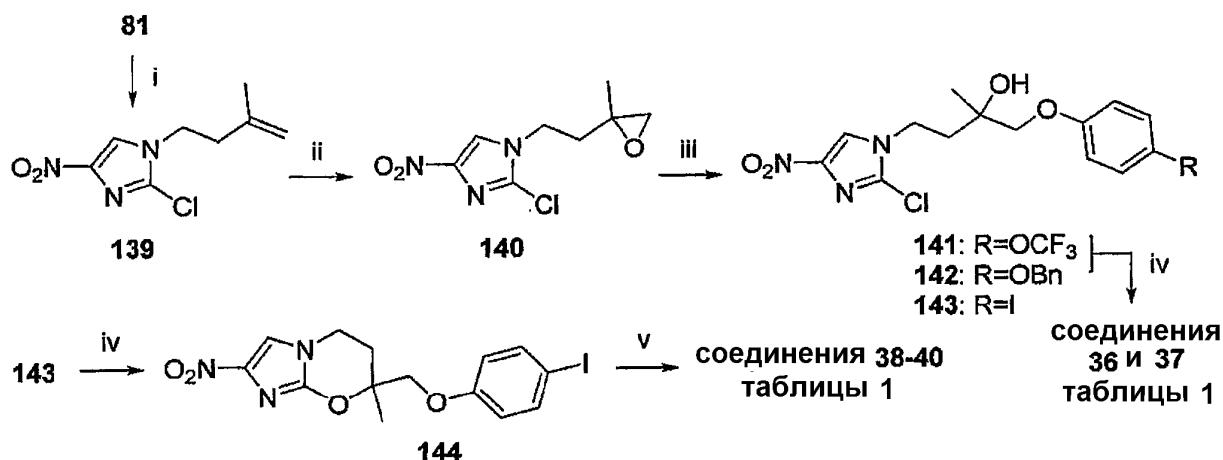
80 или 81



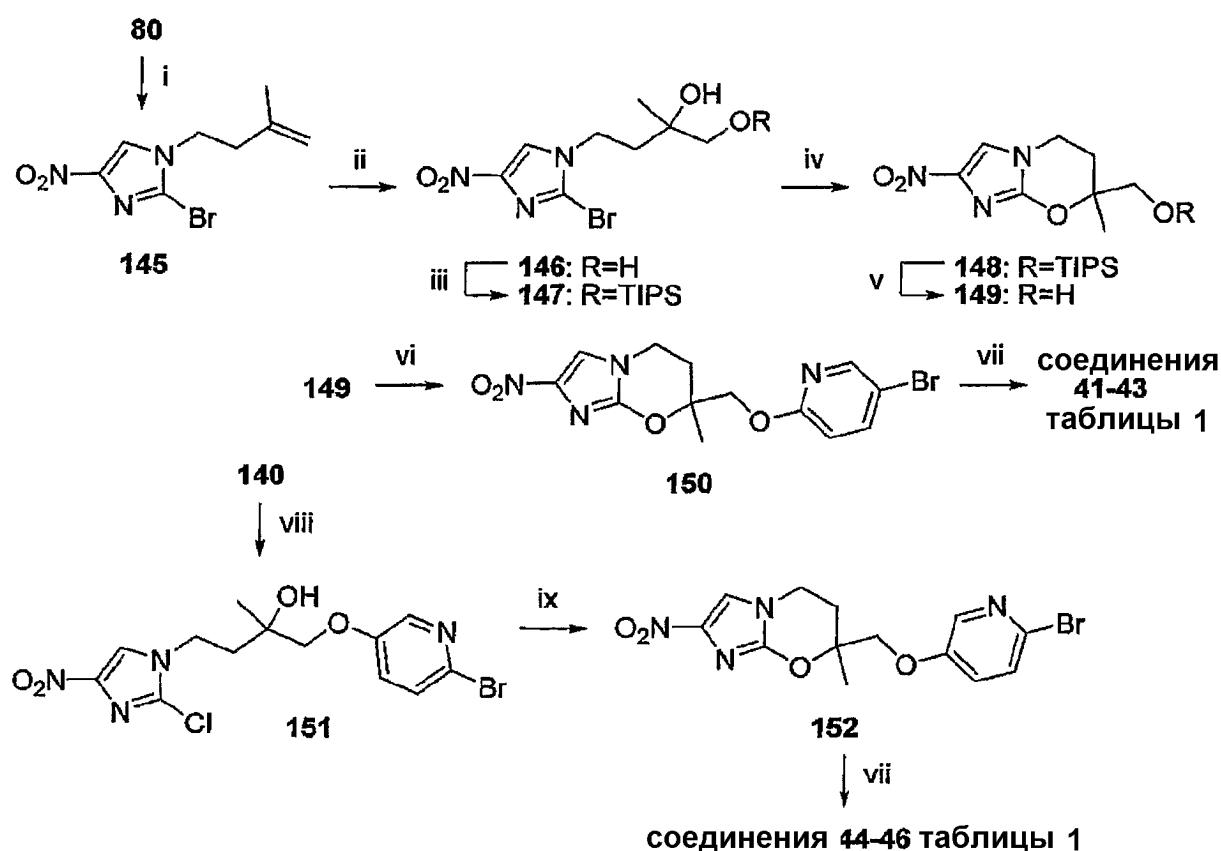
ФИГ.9



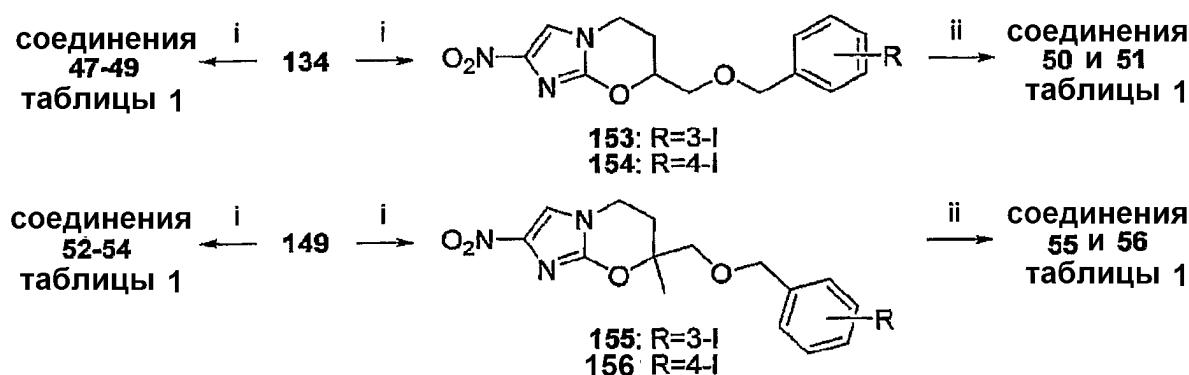
ФИГ.10



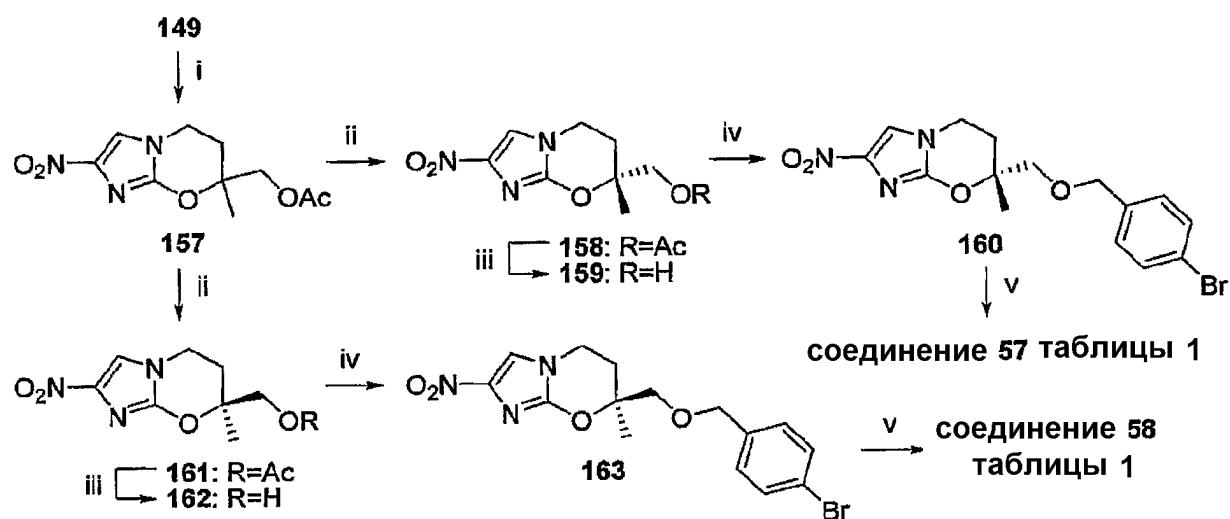
ФИГ.11



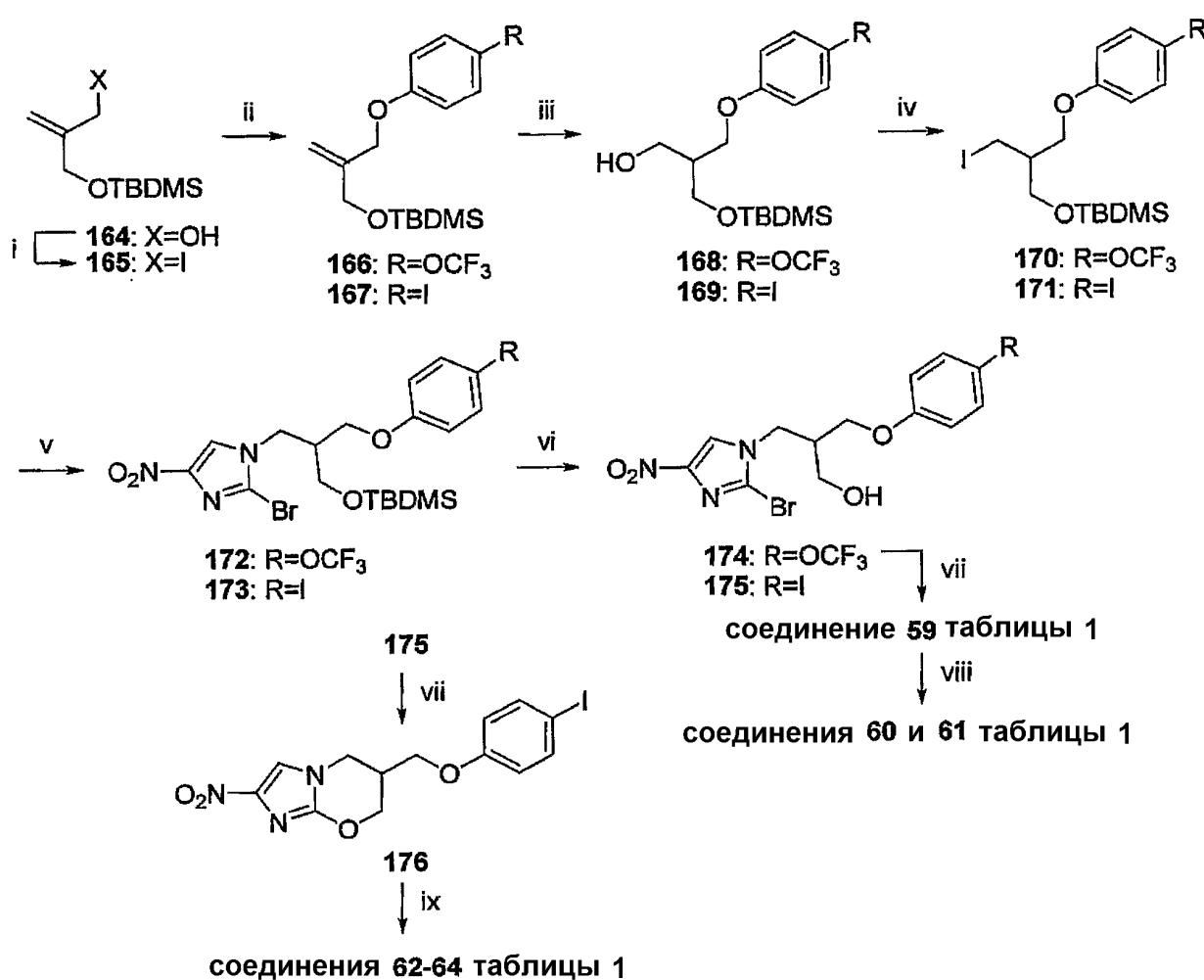
ФИГ.12



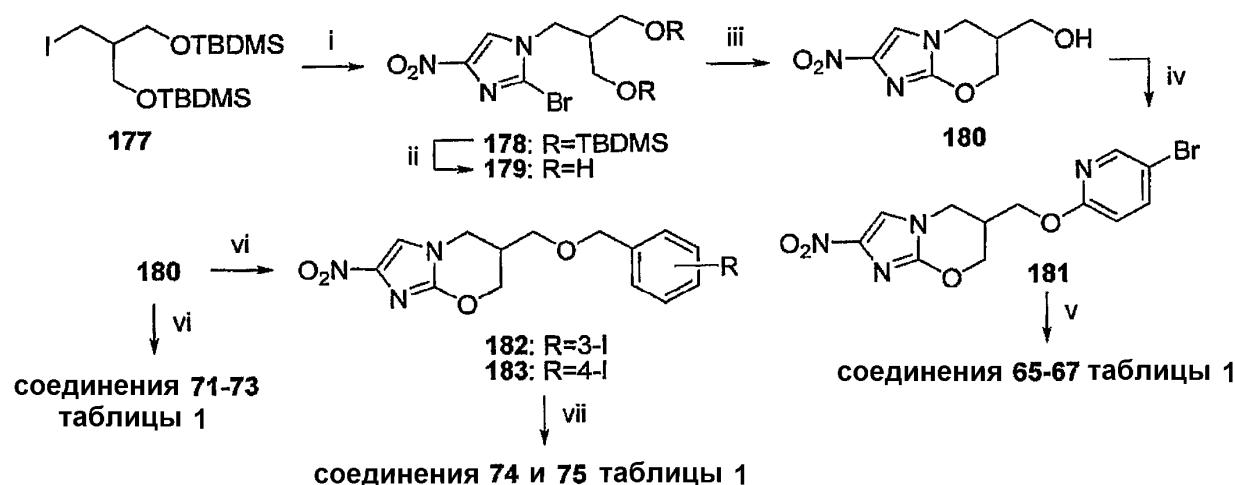
ФИГ.13



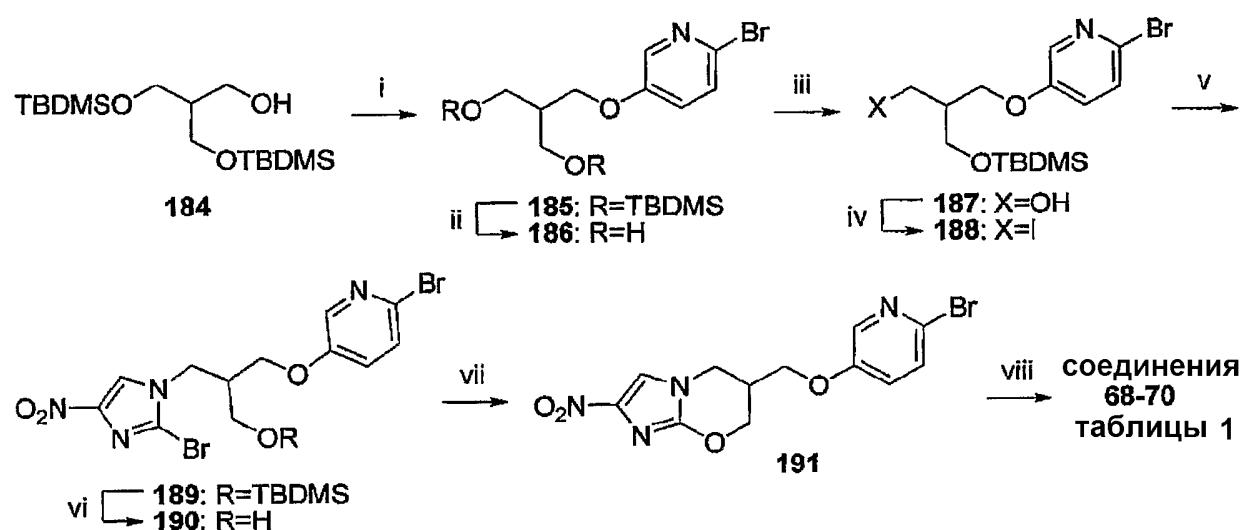
ФИГ.14



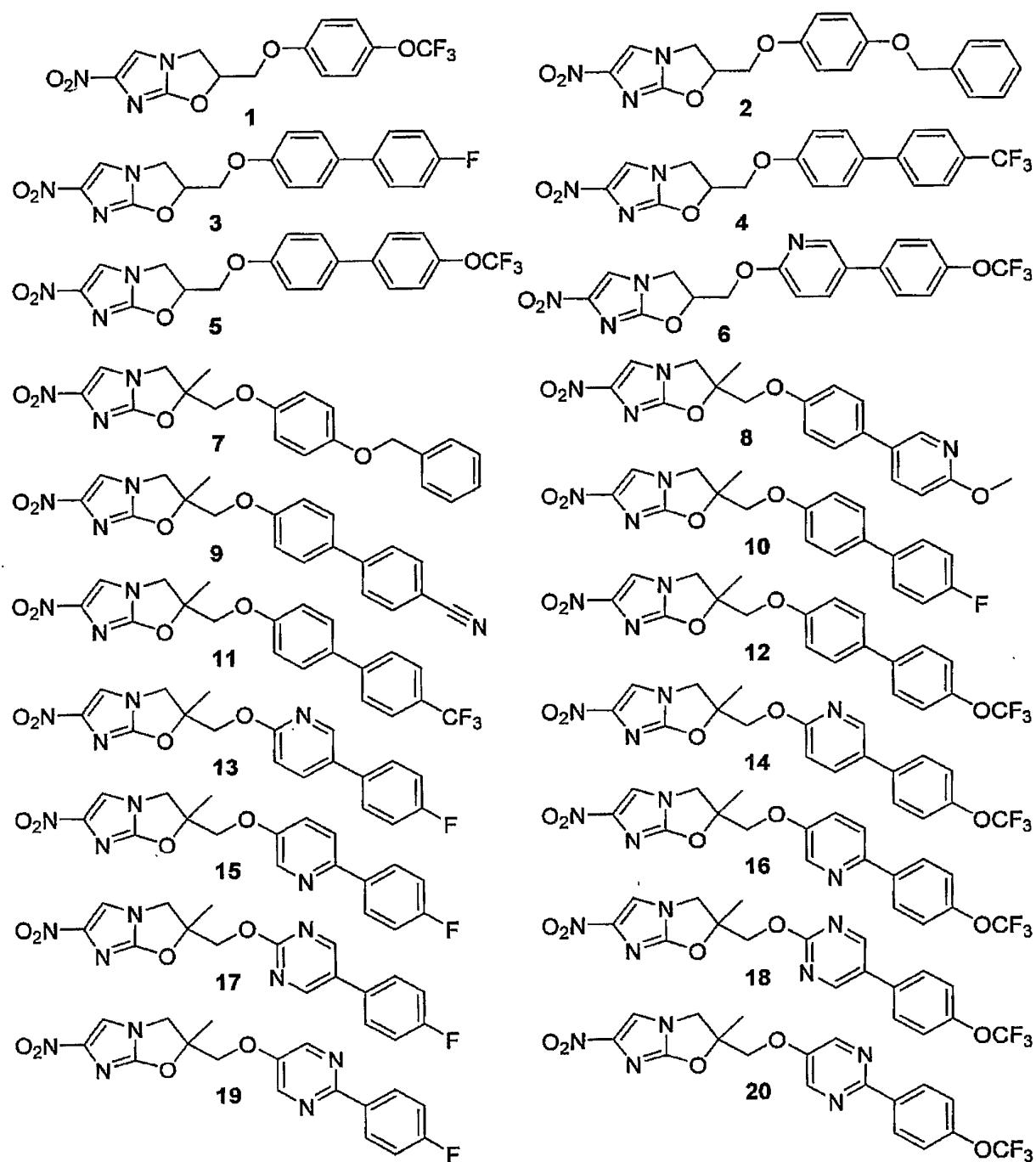
ФИГ.15



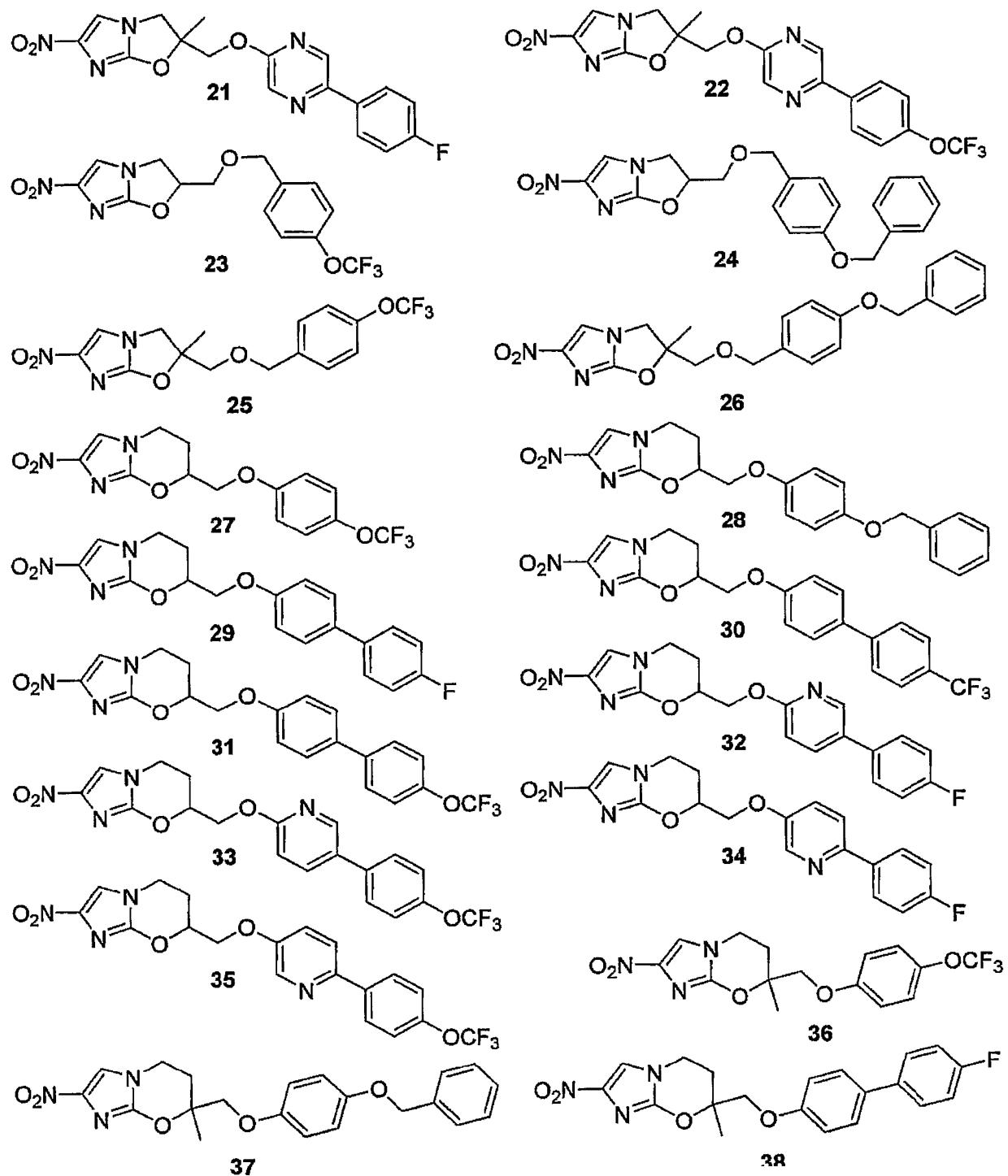
ФИГ.16



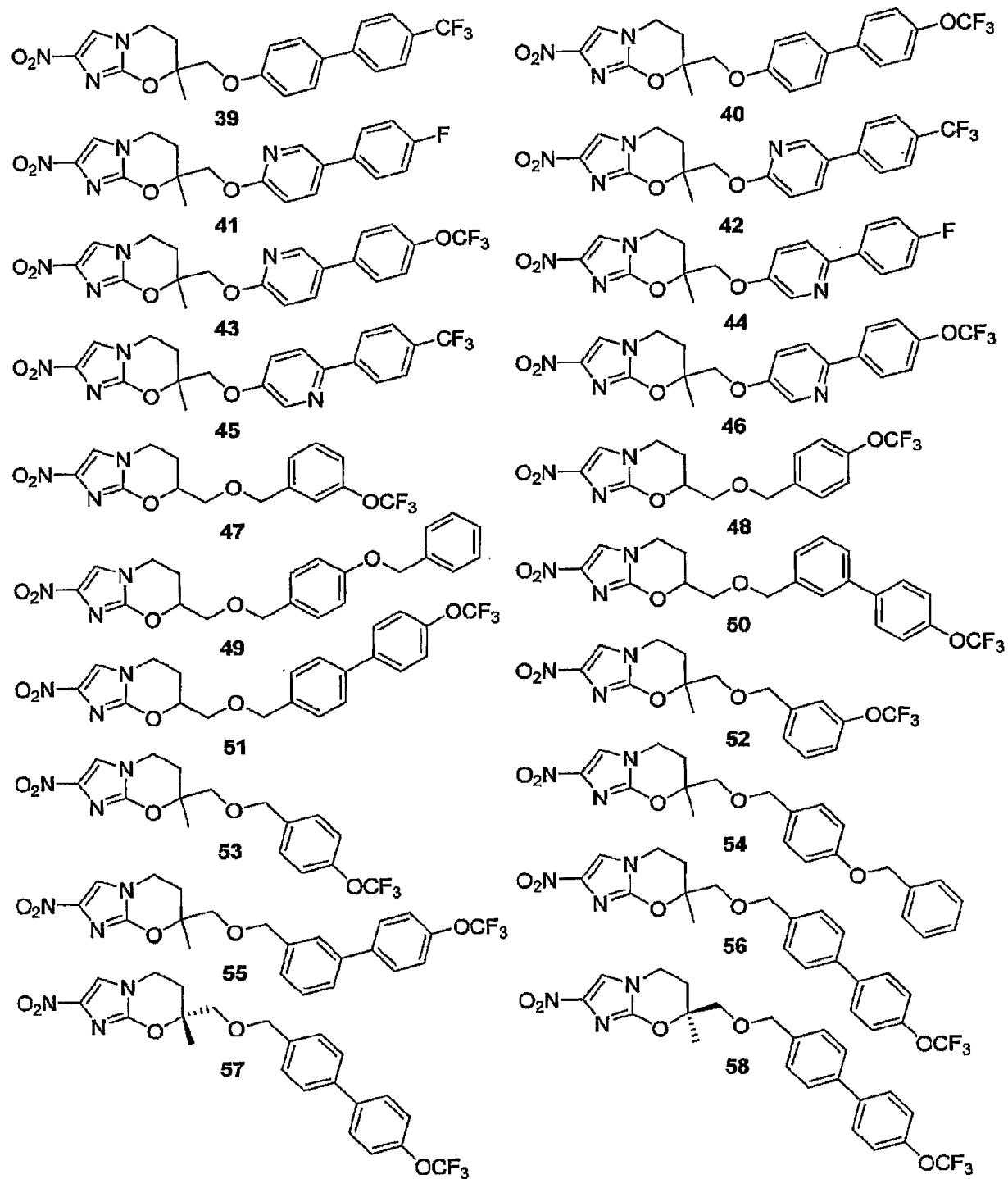
ФИГ.17



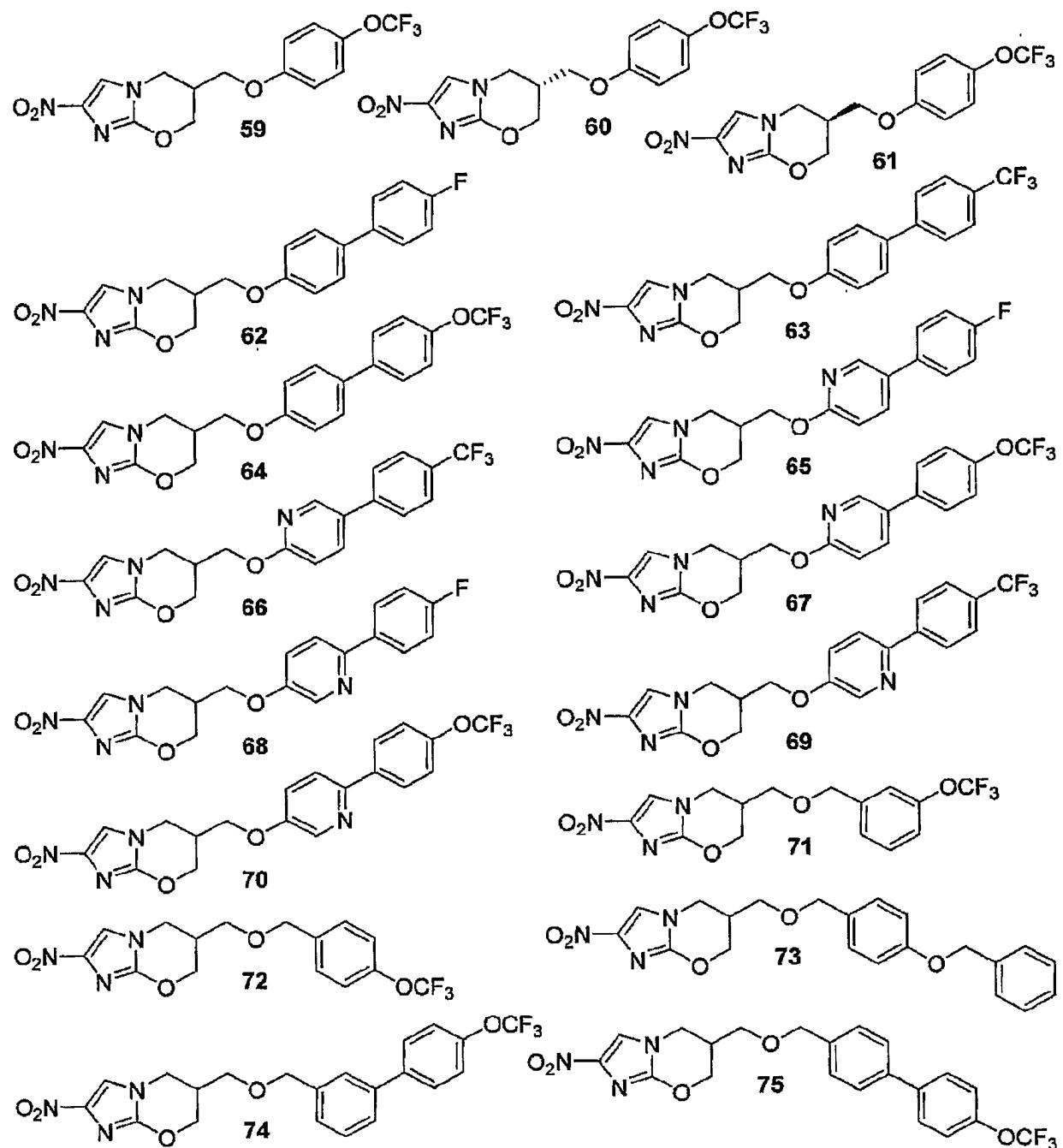
ФИГ.18



ФИГ.19



ФИГ.20



ФИГ.21