Настоящее изобретение относится к новым производным N-аминоимидазола и N-аминоимидазолтиона. Данное изобретение также относится к соединениям, обладающим свойствами ингибирования репликации ВИЧ (вирус иммунодефицита человека). Настоящее изобретение также относится к соединениям, обладающим противовирусной активностью в отношении других вирусов, а также к соединениям, обладающим противоопухолевыми свойствами. Изобретение также относится к способам получения всех этих соединений и к содержащим их фармацевтическим композициям. Данное изобретение, кроме того, относится к применению указанных соединений для получения лекарственного средства, эффективного при лечении субъектов, страдающих ВИЧ инфекцией, а также при лечении других вирусных, ретровирусных или лентивирусных инфекций, при лечении животных, страдающих FIV, вирусными, ретровирусными, лентивирусными инфекциями или при терапии опухолевых клеток.

**Предпосылки изобретения**

Хорошо известно и подтверждено статьями, что способность ВИЧ быстро вызывать устойчивость к лекарству, наряду с токсичностью, требует разработки дополнительных классов противовирусных препаратов: AICA-рибозид [a) P. D. Cook, R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc. 1976, 78, 1492; b) A. Yamazaki, M. Okutsu, J. Heteroclycl. Chem. 1978, 15, 3353; c) T. Kalman, D. Houston, Nucleosides & Nucleotides 1989, 8, 899; d) M. Wall, S. J. Benkovic, J. Med. Chem., 1999, 42, 3421]. (1-(D-рибофуранозил)-5-амино-4-имидазолкарбоксамид) является примером нуклеозида с открытым пуриновым кольцом, обладающим высокой противовирусной активностью. EICAR [A. Matsuda, T. Sasaki, T. Ueda, Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 2730] (5-алкинил-1-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид), как имидазольное производное, обладает высокой антилейкозной активностью. Также сообщалось, что бициклический имидазол, содержащий ненуклеозидное производное [E. J. Saloski, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 1387], является ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1.

Было описано большое количество ненуклеозидных производных, ингибирующих пролиферацию ВИЧ, и, в частности, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI), которые составляют большую часть этих соединений. Можно найти превосходные обзоры, описывающие эти NNRTI [a) M. Witvrouw et al., AIDS, 1999, 13, 1477-1483; b) E. De Clercq, II Farmaco 1999, 54, 26-45]. Ранее были описаны несколько производных N-аминоимидазолтиона, которые получали мультистадийной реакцией из α-галогенкетонов, тиоцианата калия и монозамещенных гидразинов [J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1997, 45, 691].

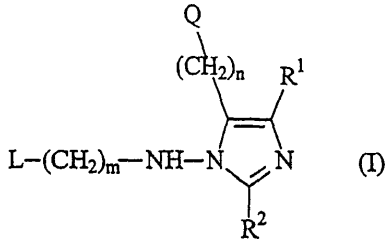
Однако, до сих пор существует потребность в соединениях, которые либо дополняют существующие препараты, то есть получаемая смесь повышает устойчивость к вирусной мутации, или в соединениях, которые сами являются эффективными в отношении большинства или всех жизнеспособных мутаций вируса.

**Краткое описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к производным N-аминоимидазола и N-аминоимидазолтиона. Кроме того, изобретение относится к соединениям, обладающим свойствами ингибирования репликации ВИЧ (вирус иммунодефицита человека). Также настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим противовирусной активностью в отношении других вирусов, а также к соединениям, обладающим противоопухолевыми свойствами. Изобретение также относится к способам получения всех этих соединений и к содержащим их фармацевтическим композициям. Данное изобретение, кроме того, относится к применению указанных соединений для получения лекарственного средства, эффективного при лечении субъектов, страдающих ВИЧ инфекцией, а также при лечении других вирусных, ретровирусных или лентивирусных инфекций, при лечении животных, страдающих FIV, вирусными, ретровирусными, лентивирусными инфекциями или при терапии опухолевых клеток.

Одним из аспектов настоящего изобретения являются производные N-аминоимидазола и N-аминоимидазолтиона, соединения формулы (I), которые обладают эффективными противовирусными свойствами, в частности, в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), который является этиологическим фактором синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) человека, и поэтому могут быть эффективны при лечении субъектов, инфицированных ВИЧ.

Настоящее изобретение относится к использованию соединений формулы (I), их фармацевтически приемлемых солей, таутомеров, изомеров, сложных эфиров и продуктов гликозилирования, где




(I)

m равно 1 или более предпочтительно нулю;

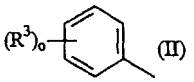
n равно нулю или 1;

$R^1$ выбран из водорода, метила или этила;

$R^2$ выбран из водорода и -SH;

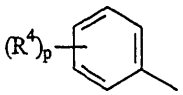
Q выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила, карбоксила, аминокарбонила, алкиламино-карбонила, диалкиламинокарбонила, фениламинокарбонила, алкилоксикарбонила или фенила;

где алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и фенил представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



(II)

где о равно 1 или 2, и $R^3$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила; и L выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила, или замещенного, или незамещенного фенильного кольца, представленного общей формулой (III)



(III)

где р равно 1 или 2, и $R^4$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$галогеналкил, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила,

для получения лекарственного препарата или для использования в качестве фармацевтически активного компонента, особенно в качестве ингибитора вирусной репликации, предпочтительно ингибитора ретровирусной репликации, или ненуклеозидного препарата, например, для получения лекарственного средства или фармацевтической композиции, обладающей противовирусной активностью для профилактики и/или лечения вирусных, предпочтительно ретровирусных, инфекций у людей и млекопитающих. Настоящее изобретение также относится к способу лучения опухолевых или раковых клеток у млекопитающих, включая человека, который заключается во введении млекопитающему, при необходимости такого лечения, эффективного количества соединения формулы (I) в качестве активного компонента в смеси, по крайней мере, с фармацевтически приемлемым носителем. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения вирусной инфекции, предпочтительно ретровирусной инфекции, у млекопитающего, включая человека, который заключается во введении млекопитающему, при необходимости такого лечения, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) в качестве активного компонента, предпочтительно в смеси, по крайней мере, с фармацевтически приемлемым носителем.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I), по существу, их фармацевтически приемлемым солям, таутомерам, изомерам, сложным эфирам и продуктам гликозилирования при условии, что указанное соединение (I) не выбрано из

1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(2-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(4-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(фениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(4-нитрофениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(4-метилфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(4-метилоксифениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(бензиламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тион;

4-метил-5-фенил-1-фениламино-1H-имидазола;

4-метил-5-фенил-1-(4-нитрофенил)амино-1H-имидазола;

4-метил-5-фенил-1-(4-хлорфенил)амино-1H-имидазола;

4-метил-5-фенил-1-(4-метилфенил)амино-1H-имидазола;

или 4-метил-5-фенил-1-(4-метилоксифенил)амино-1H-имидазола.

Соединения формулы (I) определены как производные N-аминоимидазола, когда $R^2$ представляет собой водород, и как производные N-аминоимидазолтиона, когда $R^2$ представляет собой -SH. Основанием для принятия последнего обозначения является то, что, когда $R^2$ представляет собой -SH, тионовая функциональная группа, представленная в формуле (9) на фиг. 2 ниже, является легко доступной и хорошо охарактеризованным таутомером тиольной группы -SH, образованного путем перемещения водорода от 4-C к 3-N.

Кроме того, изобретение относится к способам получения соединений формулы (I), к фармацевтическим композициям, содержащим их в смеси, по крайней мере, с фармацевтически приемлемым носителем, активный компонент, предпочтительно находится в концентрации от около 0,1 до 100% по массе,

и к применению этих производных, а именно, ненуклеозидных препаратов, эффективных при лечении субъектов, страдающих от ВИЧ инфекции.

Также изобретение относится к применению композиции, содержащей

(a) одно или несколько производных формулы (I) и

(b) один или несколько ингибиторов ретровирусных ферментов в качестве биологически активных веществ в соответствующих пропорциях, которые обеспечивают синергетический эффект в отношении вирусной инфекции, предпочтительно, лентивирусной инфекции, и, более предпочтительно, в отношении ретровирусной инфекции у млекопитающих, например, в виде комбинированного препарата для одновременного, самостоятельного или последовательного использования в терапии ретровирусной инфекции. В рамках данного воплощения изобретения, ингибиторы ретровирусных ферментов, используемые в качестве терапевтически активных компонентов (b), могут принадлежать к уже известным в данной области классам и включают в себя, среди прочих

- ингибиторы интегразы ВИЧ, например, хорошо известные в данной области,

- ингибиторы обратной транскриптазы, такие как, например, делавирдин, дидеоксиаденозин, фоскарнет натрий, ставудин, сурамин натрий, залцитабин и тому подобное;

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как, например, зидовудин, ламивудин, диданозин и тому подобное,

- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как, например, невирапин и тому подобное;

ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как, например, саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир и тому подобное.

Когда используется комбинация лекарственных препаратов (a) и (b):

- активные компоненты (a) и (b) могут вводиться млекопитающему (включая человека) для лечения любыми известными в данной области способами, то есть перорально, интраназально, подкожно, внутримышечно, чрезкожно, внутривенно, артериально, парентерально или через катетер;

- терапевтически эффективным количеством комбинированных препаратов (a) и (b), особенно для лечения вирусных инфекций у человека и других млекопитающих, предпочтительно является количество, ингибирующее ретровирусный фермент. Более предпочтительно этим количеством является количество производного (a), ингибирующее ретровирусную репликацию, и количество ингибитора (b), ингибирующее фермент ретровируса. Еще более предпочтительно, если указанный ингибитор (b) фермента ретровируса является ингибитором протеазы, то его эффективное количества является количеством, ингибирующим протеазу. Если указанный ингибитор (b) фермента ретровируса является ингибитором обратной транскриптазы, то его эффективное количество является количеством, ингибирующим обратную транскриптазу. Если указанный ингибитор (b) фермента ретровируса является ингибитором интегразы, то его эффективным количеством является количество ингибирующее интегразу;

- компоненты (a) и (b) могут вводиться одновременно, но с таким же успехом они могут вводиться отдельно или последовательно, например, в течение относительно короткого промежутка времени (например, в течение приблизительно 24 ч) для достижения своей функциональной интеграции в обрабатываемый организм.

Изобретение также относится к соединениям формулы (I), используемым для ингибирования пролиферации других вирусов, не ВИЧ, предпочтительно, ингибирования вирусной активности вируса гепатита B, вируса гепатита C или флавивирусов, в частности, вируса желтой лихорадки или вируса тропической лихорадки.

Изобретение, кроме того, относится к соединениям формулы (I), способных уменьшать пролиферацию клеток, особенно опухолевых или раковых клеток.

В общем виде, изобретение относится к соединениям формулы (I), используемым в качестве веществ с биологической активностью (предпочтительно, с антивирусной или противоопухолевой активностью) или в качестве диагностических веществ. Любое из применений, указанных в отношении настоящего изобретения, может быть ограничено немедицинским применением, нетерапевтическим применением, недиагностическим применением или применением исключительно in vitro, или применением, относящимся к клеткам, выделенным у животных.

Термин «фармацевтически приемлемые соли», используемый здесь, обозначает терапевтически активные нетоксичные формы солей добавления кислот, которые способны образовывать соединения формулы (I) и которые могут быть легко получены обработкой основной формы такого соединения соответствующей кислотой. Примеры таких подходящих кислот включают в себя, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например, хлористо-водородная или бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропионовая, гидроксиуксусная, 2-гидроксипропановая, 2-оксопропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (то есть, этандиовая), малоновая, янтарная, (то есть, бутандиовая), малеиновая, фумаровая, оксиянтарная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, циклогексансульфаминовая, салициловая (то есть, 2-гидробензойная), п-аминосалициловая и тому подобное. Этот термин также включает в себя

сольваты, такие как гидраты, алкоголяты и тому подобное, которые способны образовывать соединения формулы (I), а также его соли.

Термин «изомер», использующийся здесь, обозначает все возможные изомерные формы, включая таутомерные формы, которыми могут обладать соединения формулы (I). Если не указано иного, химическое обозначение соединений относится к смеси всех возможных стереохимических изомерных форм, к указанным смесям, содержащим все диастереомеры и энантиомеры основной молекулярной структуры (если соединения формулы (I) могут содержать по крайней мере один хиральный центр). Более конкретно, стереогенные центры могут быть либо R-, либо S-конфигурации, и заместители могут быть либо цис-, либо трансконфигурации.

Чистые изомерные формы указанных соединений определены как изомеры, по существу свободные от других энантиомерных или диастереомерных форм одной и той же основной молекулярной структуры. В частности, термин «стереоизомерно чистый» или «хирально чистый» относится к соединениям, обладающим стереоизомерным избытком, по крайней мере, около 80% (то есть, по крайней мере 90% одного изомера и не более 10% других возможных изомеров), предпочтительно по крайней мере 90%, более предпочтительно по крайней мере 94% и, еще более предпочтительно по крайней мере 97%. Термин «энантиомерно чистый» и «диастереомерно чистый» должен пониматься подобным образом в отношении энантиомерного избытка, соответственно, диастереомерного избытка, рассматриваемой смеси.

Следовательно, если в результате любого из способов получения, описанных далее, получают смесь энантиомеров, она может быть разделена с помощью жидкой хроматографии, используя подходящую хиральную стационарную фазу. Подходящей хиральной стационарной фазой являются, например, полисахариды, в частности, производные целлюлозы или амилозы. Коммерчески доступными хиральными стационарными фазами, основанными на полисахаридах, являются ChiralCel™ CA, OA, OB, OC, OD, OF, OG, OJ и OK, и Chiralpak™ AD, AS, OP( + ) и OT( + ). Подходящими элюентами или мобильными фазами, использующимися в комплексе с указанными хиральными стационарными полисахаридными фазами, являются гексан и тому подобное, модифицированные спиртом, таким как этанол, изопропанол и тому подобное.

Термины цис и транс используются здесь в соответствии с номенклатурой химической терминологии и относятся к положению заместителей на кольцевой группе. Абсолютная стереохимическая конфигурация соединений формулы (I) может быть легко определена специалистом в данной области, используя хорошо известные способы, такие как, например, дифракция рентгеновских лучей.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель», используемый здесь, обозначает любое вещество или субстанцию, вместе с которым смешивают активный компонент с образованием композиции для облегчения его применения или распределения на обрабатываемом участке, например, путем растворения, диспергирования или дифундирования указанной композиции, и/или для упрощения его хранения, перевозки или эксплуатации без снижения его эффективности. Фармацевтически приемлемый носитель может быть твердым или жидким или в виде газа, сжатого до жидкого состояния, то есть, композиции по данному изобретению могут соответствующим образом использоваться в виде концентратов, эмульсий, растворов, гранул, присыпок, спреев, аэрозолей, суспензий, мазей, кремов, таблеток, пилюль или порошков.

Подходящие фармацевтические носители для применения в указанных фармацевтических композициях и их получение хорошо известны специалисту в данной области и в рамках настоящего изобретения нет конкретных ограничений для их выбора. Также они могут включать в себя добавки, такие как смачивающие агенты, диспергирующие агенты, связующие вещества, адгезивы, эмульгаторы, растворители, агенты покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты (например, фенол, сорбиновая кислота, хлорбутанол), изотонические агенты (такие как сахара или хлористый натрий) и тому подобное, при условии, что вышеуказанные добавки согласуются с фармацевтическими методами, то есть носители и добавки не наносят серьезного вреда млекопитающим. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены любым известным способом, например, гомогенизированием смеси, покрытием и/или измельчением активных ингредиентов, в одну или несколько стадий, с выбранным веществом носителя и, когда это целесообразно, другие добавки, такие как поверхностно-активные вещества, также могут быть получены микронизацией, например, с целью получения их в форме микросфер, обычно имеющих диаметр от около 1 до 10 мкм, а именно, для производства микрокапсул для контролируемого или длительного высвобождения активных компонентов.

Подходящими поверхностно-активными веществами, используемыми в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, являются неионные, катионные и/или анионные вещества, обладающие хорошими эмульгирующими, диспергирующими и/или смачивающими свойствами. К подходящим анионным поверхностно-активным веществам относятся как водорастворимые мыла, так и водорастворимые синтетические поверхностно-активные вещества. Подходящими мылами являются соли щелочных или щелочно-земельных металлов, незамещенные или замещенные соли аммония высших жирных кислот ($C_{10}$-$C_{22}$), например, соли натрия или калия олеиновой или стеариновой кислоты, или смесей природных жирных кислот, получаемых из кокосового масла или талового масла. К синтетическим поверхностно-активным веществам относятся соли натрия или кальция полиакриловых кислот; сульфонаты

и сульфаты жирных кислот; сульфированные производные бензимидазола и алкиларилсульфонаты. Сульфонаты или сульфаты жирных кислот обычно представлены в виде солей щелочных или щелочно-земельных металлов, незамещенных солей аммония или солей аммония, замещенных алильным или ацильным радикалом, содержащим от 8 до 22 атомов углерода, например соль натрия или кальция лигносульфоновой кислоты или додецилсульфоновой кислоты, или в виде смеси сульфатов жирных спиртов, полученных из природных жирных кислот, солей щелочных или щелочно-земельных металлов сложных эфиров серной или сульфоновой кислоты (таких как лаурилсульфат натрия) и аддукты сульфоновых кислот и жирных спиртов/этиленоксида. Подходящие сульфированные бензимидазольные производные предпочтительно содержат от 8 до 22 атомов углерода. Примерами алкиларилсульфонатов являются соли натрия, кальция или алканоламиновые соли додецилбензолсульфоновой кислоты или дибутилнафталенсульфоновой кислоты или продукта конденсации нафталенсульфоновой кислоты/формальдегида. Подходящими также являются соответствующие фосфаты, например соли эфира фосфорной кислоты и аддукта п-нонилфенола с этиленом и/или пропиленоксидом, или фосфолипиды. Подходящими фосфолипидами для данной цели являются природные (образующиеся в животных или в растительных клетках) или синтетические фосфолипиды цефалинового или лецитинового типа, такие как, например, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, лизолецитин, кардиолипин, диоктанилфосфатидилхолин, дипалмитоилфосфатидилхолин и их смеси.

Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают в себя полиэтоксилированные и полипропоксилированные производные алкилфенолов, жирных спиртов, жирных кислот, алифатических аминов или амидов, содержащих по крайней мере 12 атомов углерода в молекуле, алкиларенсульфонаты и диалкилсульфосукцинаты, такие как полигликолевые эфирные производные алифатических и циклоалифатических спиртов, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и алкилфенолов, указанные производные предпочтительно содержат от 3 до 10 гликолевых эфирных групп и от 8 до 20 атомов углерода в (алифатической) углеводородной группе, и от 6 до 18 атомов углерода в алкильной группе алкилфенола. Другими подходящими неионными поверхностно-активными веществами являются водорастворимые аддукты полиэтиленоксида с полипропиленгликолем, этилендиаминополипропиленгликолем, содержащим от 1 до 10 атомов углерода в алкильной цепи, аддукты которого содержат от 20 до 250 групп этиленгликольных эфирных групп и/или от 10 до 100 пропиленгликольных эфирных групп. Такие соединения обычно содержат от 1 до 5 звеньев этиленгликоля на единицу пропиленгликоля. Типичными примерами неионных поверхностно-активных веществ являются нонилфенолполиэтоксиэтанол, полигликолевые эфиры касторового масла, аддукты полипропилена/полиэтиленоксида, трибутилфеноксиполиэтоксиэтанол, полиэтиленгликоль и октилфеноксиполиэтоксиэтанол. Подходящими неионными поверхностно-активными веществами также являются сложные эфиры жирных кислот полиэтиленсорбита (такие как полиоксиэтилен сорбит триолеат), глицерина, сорбита, сахарозы и пентаэритритола.

Подходящие катионные поверхностно-активные вещества включают в себя четвертичные соли аммония, предпочтительно галогениды, содержащие 4 углеводородных радикала, необязательно замещенные галогеном, фенилом, замещенным фенилом или гидрокси; например, четвертичные соли аммония, содержащие в качестве N-заместителя, по крайней мере, один $C_8$-$C_{22}$алкильный радикал (например, цетил, лаурил, палмитил, миристил, олеил и тому подобное) и, в качестве дополнительных заместителей, незамещенные или галогенированные радикалы низшего алкила, бензила и/или гидрокси-низшего алкила.

Более подробное описание поверхностно-активных веществ, подходящих для данной цели, можно найти, например, в «McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual» (MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981), «Tensid-Taschenbuch», 2-е изд. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) и «Encyclopaedia of Surfactants (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

С целью контроля за продолжительностью действия активного компонента, в композицию могут быть включены дополнительные компоненты. Композиции с контролируемым высвобождением, таким образом, могут быть получены путем выбора соответствующих полимерных носителей, таких как, например, сложные полиэфиры, полиаминокислоты, поливинилпирролидон, сополимеры этиленвинилацетата, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, протаминсульфат и тому подобное. Скорость высвобождения лекарственного средства и продолжительность действия также может контролироваться путем введения активного компонента в частицы, например, микрокапсулы, полимерного вещества, такого как, гидрогели, полимолочная кислота, гидроксиметилцеллюлоза, полиметилметакрилат и другие вышеуказанные полимеры. Такие способы включают в себя коллоидные системы доставки лекарственного препарата, такие как липосомы, микросферы, микроэмульсии, наночастицы, нанокапсулы и тому подобное. В зависимости от пути введения могут потребоваться защитные покрытия фармацевтической композиции.

Фармацевтические формы, подходящие для введения инъекцией, включают в себя стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки для их приготовления перед непосредственным использованием. Поэтому характерные носители для этих целей включают в себя биосовместимые водные буферы, этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное, и их смеси.

Ввиду того, что при использовании нескольких активных компонентов в сочетании они необязательно дают объединенный терапевтический эффект непосредственно в одно и тоже время у обрабатываемого млекопитающего, то соответствующая композиция может также находиться в форме медицинского набора или упаковки, содержащей два ингредиента отдельно, но в соединенной форме. В последнем случае, каждый активный компонент, таким образом, может быть смешан с получением композиции, подходящей для введения путем, отличным от пути введения другого компонента, например, один из них может быть в форме для перорального или парентерального введения, а другой в виде ампулы для внутривенной инъекции или в виде аэрозоля.

Соединения формулы (I) могут быть получены с использованием серии химических реакций, хорошо известных специалисту в данной области, вместе образуя способ получения указанных композиций, которые приведены в качестве примера далее. Способ, описанный далее, приведен только в качестве примера и не предназначен для ограничения объема настоящего изобретения.

**Краткое описание фигур**

На фиг. 1 представлена схема 1: Общий способ синтеза соответствующих исходных бромкетонов (2) и производных гидразина (4) для использования в воплощениях по настоящему изобретению, где $R^6$ представляет собой $-(CH_2)_n-Q$, $R^5$ представляет собой $-(CH_2)_m-L$ и $R^1$, L, Q, m и n такие, как определено в формуле (I).

На фиг. 2 представлена схема 2: Общий способ синтеза соответствующих N-аминоимидазол-2-тионов (9) для использования в воплощениях по настоящему изобретению.

На фиг. 3 представлена схема 3: Общий способ восстановления соответствующих N-аминоимидазол-2-тионов (9) до производных N-аминоимидазола (13) для использования в воплощениях по настоящему изобретению.

На фиг. 4 представлена схема 4: Общий способ алкилирования соответствующих N-аминоимидазол-2-тионов (9) до производных S-алкил-N-аминоимидазола (14) для использования в воплощениях по настоящему изобретению.

**Подробное описание изобретения**

**Вещества и способы получения**

Большинство исходных продуктов являются коммерчески доступными (например от ACROS, Aldrich, Fluka). Коммерчески недоступные кетоны (1) могут быть получены посредством реакции Гриньяра из соответствующих нитрилов, способами, хорошо известными в данной области. α-Галогенкетоны (2) могут быть синтезированы бромированием кетонов (1) бромом в дихлорметане. Гидразины (4) могут быть получены из соответствующих первичных аминов, используя диазотирование с последующим восстановлением. Синтетические подходы показаны на схеме 1 фиг. 1.

Соединения формулы (I), где $R^2$ = SH, могут быть получены сначала взаимодействием α-галогенкетона (2) с щелочным тиоцианатом, таким как тиоцианат калия, с получением тиоцианатокетона (3); полученный тиоцианатокетон может затем взаимодействовать с производным гидразина (4) с получением гидразона, который самопроизвольно преобразуется в производное 1-амино-2-имидазолтиона (9) (соединения формулы (I), где $R^2$ = SH). Соответствующие подходы синтеза представлены на схеме 2 фиг. 2. Соединения формулы (I), где $R^2$ = H, могут быть получены путем десульфуризации ранее полученных производных 1-амино-2-имидазолтиона, например, перекисью водорода, с получением производных 1-аминоимидазола формулы (I), где $R^2$ = H (13). Соответствующие подходы синтеза показаны на схеме 3 фиг. 3.

Альтернативно, соединения формулы (I), где $R^2$ = SH (9), могут быть получены в одном реакционном сосуде, как показано ниже.

Также, α-галогенкетон (2) и щелочной тиоцианат, такой как тиоцианат калия, могут сначала взаимодействовать в уксусной кислоте, после чего в полученную смесь добавляют монозамещенный гидразин (4) при температуре окружающей среды. При некоторых сочетаниях реагентов может потребоваться умеренное нагревание для получения производного 1-амино-2-имидазолтион (9), которое можно выделить, используя стандартные способы. Соответствующие подходы синтеза показаны на схеме 2 фиг. 2. Примеры соединений формулы (I), где R = SH, полученных данным способом, показаны в табл. 1. Оба альтернативных подхода могут быть суммированы как способ получения соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изомера, сложного эфира или продукта гликозилирования, включающий в себя стадии взаимодействия α-галогенкетона формулы $Q-(CH_2)_n-CO-CHR_1X$, где Q, $R_1$ и n такие, как определено в формуле (I), и X представляет собой атом галогена, сначала с щелочным тиациатаном и затем с производным гидразина формулы $L-(CH_2)_m-NHNH_2$, с получением, таким образом, производного N-аминоимидазолтиона формулы (I), где $R^2$ представляет собой -SH.

Исследования, проводившиеся ранее, дали представление о механизме данной реакции. Как уже сообщалось [J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1997, 45, 691], предлагают рассматривать эту мультистадийную реакцию, следуя пути, представленному на схеме 2 фиг. 2. В первой стадии α-галогенкетон (2) взаимодействует с щелочным тиацианатом, таким как тиоцианат калия, с получением тиоцианатокетона (3), который преобразуют путем взаимодействия с гидразином (4) в гидразон (5). Этот гидразон (5)

легко можно подвергнуть 1,4-элиминированию, с образованием соответствующего азоалкена [J. G. Schantl, M. Prean, Monatsh. Chem. 1993, 124, 299]. (6) и тиоциановой кислоты. Эти промежуточные продукты затем подвергают реакции [3+2] циклоприсоединения [J. G. Schantl, H. P. Kahlig, M. Prean, Heterocycles, 1994, 37, 1873]. Азоалкен (6) действует как изоэлектронный гетероаллильный анионный эквивалент, тогда как тиоцианатная кислота действует как диполярофил. Полученный промежуточный продукт гетероциклического азометинимина (7) ускоряет достижение равновесия с цвиттерионом (8) путем переноса протона от тиомочевины NH к более основному экзоциклическому атому азота. 1-Амино-2,3-дигидро-1H-имидазол-2-тион (9) образуется при завершающем переносе 1,2-водорода от 4-C до 3-N.

Производные 1-амино-1H-имидазола (13) или соединения формулы (I), где $R^2$ = H, могут быть получены окислительным восстановлением замещенных 1-амино-2,3-дигидро-1H-имидазол-2-тионов (9), как показано на схеме 3 фиг. 3. Примеры имидазолов (13), полученных данным способом, представлены в табл. 2. Десульфуризация тиомочевины, упомянутая выше, достигалась путем использования никеля Ренея [C. Temple, J. Med. Chem. 1990, 33, 656], азотной кислоты [J. Davoll, J Chem. Soc. 1958, 1593], синглетного кислорода [W. M. Abdou, M. M. Sidky, H. Wamhoff, Z. Naturforsch., B. 1987, 42, 1153], озона [C. Crestini, E. Mincione, R. Saladino, R. Nicoletti, Tetrahedron, 1994, 50, 3259], хлорида железа [M. M. Fraser, R. A. Raphael, J. Chem. Soc. 1952, 226] или перекиси водорода [a) H.-J. Schonherr, H.-W. Wanzlick, Chem. Ber, 1970, 103, 1037; b) D. W. Karkhanis, L. Field, Phosphorus Sulfur, 1985, 22, 49; c) S. Grivas, E. Ronne, Acta Chem. Scand. 1995, 49, 225; d) J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1998, 48, 929].

Подходящий способ включает в себя обработку соединения формулы (I), где $R^2$ = SH (9), 30% перекисью водорода при 10°C, селективное отщепление атома серы функциональной группы 2-тиона. Как известно из уровня техники, таким образом, сначала происходит окисление атома серы (схема 3, фиг. 3). После отщепления $SO_n$ от промежуточного продукта сульфоновой кислоты (10) или, возможно, от цвиттерионового изомера (11), полученный промежуточный продукт карбенового типа (12) может подвергаться переносу протона с получением производного 1-амино-1H-имидазола (13).

Алкилирование 1-амино-2-имидазолтионного производного соединений 9 посредством алкилирующего агента формулы $R^0X$, где $R^0$ представляет собой, например, метил или бензил, может давать количественный выход S-алкильных производных (14). Реакция показана на схеме 4 фиг. 4. В условиях Мицунобу (Mitsunobu) [D. L. Comins, G. Jianhua, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 28192822] также могут быть получены S-алкилпроизводные. Только в случае гликозилирования посредством агента гликозилирования в условиях реакции Вербрюггена (Verbrueggen), может быть получен температурно-зависимый продукт S- или N-гликозилирования [I. M. Lagoja, A. Van Aerschot, C. Hendrix, P. Herdewijn, Collect. Czech. Chem. Commun. 2000, 65, 1145-1155].

Следующие примеры даны с целью иллюстрации настоящего изобретения и не должны никоим образом пониматься как ограничивающие его область.

**Примеры**

A. Общие способы

Спектры ЯМР получали на спектрометре Varian, Gemini 200 ($^1$H-200 МГц, $^{13}$C 50 МГц). Все NH протоны оценивались путем обмена с $D_2O$. В случае систем AA'BB' определение J основывалось на допущении AB квартета [E. D. Becker in: «High Resolution NMR, Theory and Chemical Application», Academic Press, New York, 1969, 169]. Точные измерения молекулярных масс проводили на квадрупольном/времяпролетном масс-спектрометре (Q-Tof-2, Micromass, Manchester, UK), оборудованном стандартным интерфейсом для ионизации электрораспылением (ESI). Образцы помещали в смесь 2-пропанол:вода (1:1) 3 мл/мин. ТСХ проводили на алюминиевых пластинках для ТСХ (Merck, Silica gel 60 $F_{254}$), и для колоночной хроматографии использовали силикагель (200-425 меш). Точку плавления (т.пл.[°C]) определяли с помощью Kofler-Bank.

Все исходные продукты являются коммерчески доступными (например, от ACROS, Aldrich, Fluka) или могут быть получены как описано далее.

B. Промежуточные продукты

B. 1. Синтез кетонов (1) из нитрилов путем реакции Гриньяра:

Общий способ:

В двугорлой колбе, оборудованной обратным холодильником и капельной воронкой, перемешивали суспензию магния (2,83 г, 0,12 моль) и алкилбромида (0,12 моль) в сухом эфире в атмосфере азота. После добавления кристаллов йода начиналась реакция. После завершения реакции, добавляли по каплям раствор нитрила (0,1 моль) в сухом эфире (15 мл). После нагревания с обратным холодильником в течение 6 ч смесь гасили ледяной 6н. $H_2SO_4$ (100 мл). Для завершения гидролиза кетимина смесь нагревали и затем экстрагировали эфиром. После удаления растворителя полученные кетоны можно использовать без дополнительной очистки.

Изобутилфенилкетон (1,01): [Evans, Gordon, J. Chem. Soc. 1938, 1434, 1438]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,97, 1,00 (6H, 2 x c, 2 x $CH_3$), 2,29 (1H, м, CH), 2,80 (2H, д, J = 6,6 Гц, $CH_2$), 7,43-7,63 (3H, м, 3,4,5H Ar), 7,93 (2H, (д) , 2,6H Ar).

Бутирофенон (1,02): [H. Gilman, J. Eitsch, J. Am. Chem. Soc. 1957, 19, 2150-2153]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР: 0,98 (3H, т, J = 7,4 Гц, $CH_3$), 1,74 (2H, т х кв., J = 7,4 Гц, $CH_2$), 2,91 (2H, т, J = 7,4 Гц, $CH_2CO$), 7,37-7,58 (3H, м, 3,4,5H Ar), 7,92 (2H, (д), 2,6H Ar).

Этил-2-тиофенилкетон (1,03): Выход: количественный; $^1$H-ЯМР: 1,89 (3H, т, J = 7 Гц, $CH_3$), 2,89 (2H, кв., J = 7 Гц, $CH_2$), 7,09 (1H, м, 4-H), 7,53-7,70 (2H, м, 3,5-H).

В. 2. Синтез 3-цианопропиофенона [H.R. Sonaware, N.S. Bellur, D.G., основанный на методе Kulkarni, N.R. Ayyangar, Tetrahedron, 1994, 50, 1243-1260]:

Смесь 3-бромпропиофенона (10,65 г, 50 ммоль), CuCN (5,82 г, 65 ммоль) в ДМФ (35 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения смеси до температуры окружающей среды добавляли $FeCl_3$ (5 г) в $H_2O$ (30 мл)/конц. HCl (10 мл) и нагревали до 80°C еще в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры и экстрагирования эфиром дальнейшую очистку проводили при пониженном давлении. (точка кипения: 140°C, 10 мм рт.ст.). Кетон может быть получен в виде светло-желтого твердого продукта с низкой точкой плавления (42°C).

3-Цианопропиофенон (1,06): Выход: 81%, $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,29 (3H, т, J = 7,2 Гц, $CH_3$), 3,11 (2H, кв., J= 7,2 Гц, $CH_2$), 7,69 (1H, (т), J ~ 8 Гц, 5-H Ar), 7,90 (1H, д, J = 7,6 Гц, 4-H Ar), 8,24 (1H, д, J = 8,2 Гц, 6-H Ar), 8,29 (1H, с, 2-H Ar).

8.3. Синтез 3-метоксикарбонилпропиофенона:

После кипячения с обратным холодильником 3-цианопропиофенона 1,06 (3,5 г) с KOH (2,5 г) в этаноле (30 мл) в течение 2 ч нитрил может быть гидролизован до соответствующего кислотного производного. После удаления растворителя, разбавления остатка щелочи водой и подкисления, может быть выделена кислота, которую преобразовывали в сложный эфир 1,07 путем обработки метанолом (20 мл) и концентрированной $H_2SO_4$ (1 мл). После удаления растворителя остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. После сушки органического слоя над $Na_2SO_4$ и удаления растворителя на стадии 2 может быть выделен 3-метоксикарбонилпропиофенон 1,07 с выходом 85%.

3-Метоксикарбонилпропиофенон (1,07): Выход: 85%, $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,23 (3H, т, J = 7,2 Гц, $CH_3$), 3,06 (2H, кв., J= 7,2 Гц, $CH_2$), 3,95 (3H, с, $CH_3O$), 7,58 (1H, (т), J ~ 8 Гц, 5-H Ar), 8,20-8,27 (2H, м, 4,6-HAr), 8,60 (1H, с, 2-H Ar).

8.4. Синтез α-галогенкетонов: общий способ:

В охлажденный на льду раствор соответствующего кетона 1 (0,04 моль) по каплям добавляли бром (0,04 моль, 2 мл). Почти бесцветный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение еще 20 мин. После добавления водного раствора $NaHCO_3$ (100 мл) органический слой отделяли и сушили над $Na_2SO_4$. После удаления растворителя кетоны могут быть использованы без дополнительной очистки. В отличие от вышеуказанного, в случае 3-цианопропиофенона 1,06, реакционную смесь необходимо кипятить с обратным холодильником.

α-Бромпропиофенон (2,01): [N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp, J. Org. Chem. 1980, 45, 2803-2813]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,90 (3H, д, J = 6,6 Гц, $CH_3$), 5,31 (1H, д, J = 6,6 Гц, CH), 7,42-7,58 (3H, м, 3,4,5H Ar), 8,00 (2H, (д), 2,6H Ar).

α-Бром-3'-бромпропиофенон (2,02): [N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2257-2260]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,90 (3H, д, J =6,6 Гц, $CH_3$), 5,24 (1H, кв., J= 6,6 Гц, CH), 7,34 (1H, (т), J ~7,8 Гц, 5-H Ar), 7,69 (1H, д, J= 7,6 Гц, 4-H Ar), 7,92 (1H, д, J = 7,8 Гц, 6-H Ar), 8,12 (1H, с, 2-H Ar).

α-Бром-4'-бромпропиофенон (2,03): [K.L. Nelson, J.C. Robertson, J.J. Duvall J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 684-687]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,90 (3H, д, J= 6,6 Гц, $CH_3$), 5,24 (1H, кв., J= 6,6 Гц, CH), 7,55, 7,60 (2H, 2,6H Ar) -7,83, 7,87 (2H, 3,5HAr, AA'BB' J~ 8,2 Гц).

α-Бром-3'-хлорпропиофенон (2,04): [L. Szotyory, E. Hamburg, J. Prakt. Chem. 1963, 22, 202-213]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,89 (3H, д, J = 6,6 Гц, $CH_3$), 5,25 (1H, кв., J= 6,6 Гц, CH), 7,41 (1H, (т) , J ~ 7,8 Гц, 5-H Ar), 7,55 (1H, д, J = 7,6 Гц, 4-H Ar), 7,89 (1H, д, J = 7,8 Гц, 6-H Ar), 7,96 (1H, с, 2-H Ar).

α-Бром-4'-хлорпропиофенон (2,05): [B.L. Chenard, J. Border, T.W. Butler, L.K. Chambers, M.A. Collins, J. Med. Chem. 1995, 38, 3138-3145]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,91 (3H, д, J = 6,6 Гц, $CH_3$), 5,25 (1H, кв., J= 6,6 Гц, CH), 7,43, 7,48 (2H, 2,6H Ar) - 7,94, 7,99 (2H, 3,5H Ar, AA'BB' J ~ 8,4 Гц).

α-Бром-4'-метоксипропиофенон (2,06): [C.W. Perry, M.V. Kalnins, K.H. Deitcher J. Org. Chem. 1972, 31, 4371-4376]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,88 (3H, д, J = 6,6 Гц, $CH_3$), 3,84 (3H, с, $CH_3O$), 5,27 (1H, кв., J= 6,6 Гц, CH) , 6,90, 6,95 (2H, 2,6H Ar) - 7,96, 8,01 (2H, 3,5H Ar, AA'BB' J ~ 8,2 Гц) .

α-Бромфенилацетон (2,07): [A.V. Wacek, K. Kratzl, A.V. Bezard, Chem. Ber. 1942, 75, 1348, 1352]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,27 (3H, с, $CH_3$), 5,44 (1H, с, CH), 7,33-7,46 (5H, м, Ar).

α-Бромбутерофенон (2,08): [N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2257-2260]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,08 (3H, т, J= 7,4 Гц, $CH_3$), 2,18 (2H, кв х д, $J^1$= 6,6 Гц, $J^2$ = 7,4 Гц $CH_2$), 5,08 (1H, т, J = 6,6 Гц), 7,47-7,62 (3H, м, 3,4,5H Ar), 8,02 (2H, (д), 2,6H Ar).

α-Бромизобутилфенилкетон (2,09): [E.G. Boswell, D.L. Musso, J.L. Kelley, F.E. Soroko, B.R. Cooper, J. Heterocycl. Chem. 1996, 33, 33-40]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,05, 1,23 (6H, 2 x д, J = 6,6 Гц, 2 x $CH_3$), 2,47 (1H, м, CH), 5,01 (1H, д, J = 8,4 Гц, CHC=O), 7,41-7,66 (5H, м, Ar).

α-Бромацетилацетон (2,10): [E. Bienvenue-Goetz, J.-E. Dubois, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5388-5392]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 2,36 (3H, с, $CH_3$), 3,75 (3H, с, $CH_3O$), 4,77 (1H, с, CH).

Метиловый эфир α-бром-2-кетобутановой кислоты (2,11): [W.S. Lee, K.D. Nam, H.-G. Hahn, H.D. Mah, J. Heterocycl. Chem., 1993, 30, 1105, 1110]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,78 (3H, д, J = 6,6 Гц, $CH_3$), 3,88 (3H, с, $CH_3O$), 5,15 (1H, кв., J = 6,6 Гц).

α-Бром-3'-цианопропиофенон (2,12) [L. Villa et. al. Farmaco Ed. Sci. 1974, 29, 73-79]. Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,94 (3H, д, J = 6,4 Гц, $CH_3$), 5,30 (1H, кв., J = 6,4 Гц, CH), 7,66 (1H, (т), J ~ 7,8 Гц, 5-H Ar), 7,90 (1H, д, J = 6,6 Гц, 4-H Ar), 8,25 (1H, д, J = 8 Гц, 6-H Ar), 8,31 (1H, с, 2-H Ar).

α-Бром-3'-метоксикарбонилпропиофенон (2,12): Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,94 (3H, д, J = 6,6 Гц, $CH_3$), 3,96 (3H, с, $CH_3O$), 5,31 (2H, кв., J= 6,6 Гц, $CH_2$), 7,62 (1H, (т), J-8 Гц, 5-H Ar), 8,20-8,28 (2H, м, 4,6-H Ar), 8,66 (1H, с, 2-H Ar).

α-Бром-тиофенилэтилкетон (2,12): Выход: количественный; $^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 1,86 (2H, д, J = 6,4 Гц, $CH_3$), 5,18 (1H, кв., J = 6,4 Гц, CH), 7,12 (1H, т, J = 6 Гц, 4-H), 7,69 (1H, д, J = 6 Гц, 3-H), 7,81 (1H, д, J = 6 Гц, 5-H).

B.5. Синтез N-монозамещенных гидразинов из анилинов:

Общий способ:

Суспензию соответствующего анилина (0,082 моль) охлаждали до -10°C. Медленно добавляли раствор $NaNO_2$ (5,7 г, 0,09 моль) в воде (10 мл), поддерживая постоянную температуру более -5°C. Образовавшийся красный раствор перемешивали при -10°C в течение еще 30 мин, после чего медленно добавляли раствор $SnCl_2$ (47 г, 0,25 моль) в конц. HCl (50 мл). Сразу образовывался белый осадок. После того, как добавление было завершено, смесь выдерживали при 4°C в течение ночи и затем фильтровали и промывали гексаном, остаток суспендировали в 10% NaOH (200 мл). После экстракции простым эфиром, сушки над $Na_2SO_4$ и удаления растворителя, полученный гидразин может быть использован без дополнительной очистки.

3,5-Диметилфенилгидразин (4,01): [Borsche, Groth, Just. Lieb. Ann. Спет. 1941, 238-247]. Выход: 72%; $^1$H-ЯМР (ДМСО-$d_6$): 2,17 (6H, с, 2 $CH_3$), 3,90 (2H, с, ушир., экс, $NH_2$), 6,25 (1H, с, 4-H Ar), 6,42 (2H, с, 2,6-H Ar), 6,65 (1H, с, ушир., экс, NH).

3-Метоксифенилгидразин (4,02): [Kermack, Perkin, Robinson, J. Chem. Soc. 1921, 119, 1641]. Выход: 74%; 3,67 (3H, с, $CH_3O$), 3,90 (2H, с, ушир. экс, $NH_2$), 6,13 (1H, д, J = 8 Гц, 6-H Ar), 6,32-6,40 (2H, м, 2-H Ar, 4-H Ar), 6,63 (1H, с, ушир. экс, NH), 6,97 (1H, (т), J = 8 Гц, 5-H Ar).

B.6. Синтез 1-амино-2,3-дигидро-1H-имидазол-2-тионов:

Общий способ [J.G. Schantl, I.M. Lagoja, Heterocycles, 1997, 45, 691]:

К перемешиваемому раствору α-галогенкетона 2 (2,5 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли тиоцианат калия (0,37 г, 3,8 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли гидразин 4 (2,5 ммоль) или гидрохлорид гидразина. После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь анализировали с помощью ТСХ ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1). В случае, когда не наблюдается образования продукта, смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. После добавления 30 мл воды осадок отфильтровали и промывали водой. Обычно перекристаллизация из метанола давала чистые продукты, только в нескольких случаях была необходима дополнительная очистка колоночной хроматографией (силикагель, $CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1).

B. 7. Синтез 1- (3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4,5-дифенил-1H-имидазол-2-тиона (9,26):

Смесь бензоина (1,0 г, 0,1071 моль), KSCN (0,68 г, 0,0071 моль) и 3-хлорфенилгидразина x HCl (1,26 г, 0,0071 моль) перемешивали в уксусной кислоте (10 мл) в течение двух дней. Полученный белый осадок отфильтровывали (0,4 г). Добавляли воду (50 мл) и полученный осадок отфильтровывали. Перекристаллизация из MeOH/воды (1:1) давала 1,5 г (56%) 9,26.

B. 8. Преобразование метоксикарбонильных групп в свободные кислоты:

Соответствующее производное имидадазолин-2-тиона, земещенное метоксикарбонилом (1,33 ммоль) (9,27, 9,34, 9,35, соответственно), перемешивали в 10% растворе NaOH (25 мл) в течение 6 ч. После промывки $CH_2Cl_2$, удаления примесей, водный слой подкисляли. Полученный остаток отфильтровывали и сушили.

B. 9. Синтез 5-(3-карбоксамидофенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1H-имидазол-2-тиона (9,38):

Смесь соответствующего имидазолин-2-тиона, замещенного метоксикарбонилом (9,34) (1,33 ммоль), перемешивали в $NH_3$/MeOH в течение 2 дней. После удаления растворителя, полученный осадок перекристаллизовывали из MeOH/воды (1:3) с получением 9,38 с выходом 73%. $^1$H- и $^{13}$C-данные 1-амино-2,3-дигидро-1H-имидазолин-2-тионы 9 приведены в табл. 3 и 4, из которых была выведена структура 2-тиона.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,01): [I.M. Lagoja, A. Van Aerschot, C. Hendrix, P. Herdewijn, Collect. Czech. Chem. Commun. 2000, 65, 1145-1155]. Выход: 82(%); т.пл.: 215-217°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,55; Точная масса ($C_{16}H_{15}ClN_3S$): Вычислено: 316,0675 $[M+H]^+$, Найдено: 316,0660.

1-(2-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,02): [I.M. Lagoja, A. Van Aerschot, C. Hendrix, P. Herdewijn, Collect. Czech. Chem. Commun. 2000, 65, 1145-1155]. Выход: 86(%); т.пл.: 220-221°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,54; Точная масса ($C_{16}H_{15}ClN_3S$): Вычислено: 316,0675 $[M+H]^+$, Найдено: 316,0703.

2,3-Дигидро-1-(4-фторфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,03): Выход: 68(%); т.пл.: 228°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{16}H_{15}FN_3S$): Вычислено: 300,0971 $[M+H]^+$, Найдено: 300,0996.

1-(4-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,04): [J.G. Schantl, I.M. Lagoja, Heterocycles, 1997, 45, 691]. Выход: 85(%); т.пл.: 212-214°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,54; Точная масса ($C_{16}H_{15}ClN_3S$): Вычислено: 316,0675 $[M+H]^+$, Найдено: 316,0662.

5-(3-Бромфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,05):

Выход: 86(%); т.пл.: 196°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,52; Точная масса ($C_{16}H_{14}BrClN_3S$): Вычислено: 393,9790 $[M+H]^+$, Найдено: 393,9839.

5-(4-Бромфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,06):

Выход: 84(%); т.пл.: 220°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,52; Точная масса ($C_{16}H_{14}BrCN_3S$): Вычислено: 393,9790 $[M+H]^+$, Найдено: 393,97788.

5-(3-Хлорфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,07):

Выход: 85(%); т.пл.: 204°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,52; Точная масса ($C_{16}H_{14}C_{12}N_3S$): Вычислено: 350,0855 $[M+H]^+$, Найдено: 350,0271.

5-(4-Хлорфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,08):

Выход: 82(%); т.пл.: 225°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,52; Точная масса ($C_{16}H_{14}C_{12}N_3S$): Вычислено: 350,0855 $[M+H]^+$, Найдено: 350,0356.

2,3-Дигидро-1-(3-хлорфениламино)-5-(4-метоксифенил)-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,09):

Выход: 88(%); т.пл.: 226°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{17}H_{17}CN_3OS$): Вычислено: 346,0781 $[M+H]^+$; Найдено: 350,0831.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-5-метил-4-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,10):

Выход: 83(%); т.пл.: 238°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{16}H_{15}ClN_3S$): Вычислено: 316,0675 $[M+H]^+$, Найдено: 316,0684.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-бензимидазол-2-тион (9,11):

Выход: 79(%); т.пл.: 148°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,52; Точная масса ($C_{13}H_{15}ClN_3S$): Вычислено: 280,0675 $[M+H]^+$, Найдено: 280,0733.

2,3-Дигидро-4-метил-5-фенил-1-(фениламино)-1Н-имидазол-2-тион (9,12):

[J.G. Schantl, I.M. Lagoja, Heterocycles, 1997, 45, 691]. Выход: 92(%); т.пл.: 224-226°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,49; Точная масса ($C_{16}H_{15}N_3S$): Вычислено: 282,1065 $[M+H]^+$, Найдено: 282,1037.

2,3-Дигидро-1-(3,4-диметилфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,13):

Выход: 62(%); т.пл.: 228°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{18}H_{20}N_3S$): 310,1378 $[M+H]^+$, Найдено: 310,1373.

1-(3-Бромфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,14):

Выход: 52(%); т.пл.: 190°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,52; Точная масса ($C_{16}H_{14}BrN_3S$): Вычислено: 360,0170 $[M+H]^+$, Найдено: 360,0168.

1-(3-Хлор-4-метилфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,15):

Выход: 32(%); т.пл.: 190°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,52; Точная масса ($C_{17}H_{16}ClN_3S$): Вычислено: 330,0832 $[M+H]^+$, Найдено: 330,0834.

1-(2,5-Дихлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,16):

Выход: 60(%); т.пл.: 266°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,54; Точная масса ($C_{16}H_{13}Cl_2N_3S$): Вычислено: 350,0285 $[M+H]^+$, Найдено: 350,1248.

2,3-Дигидро-4-метил-1-(3-нитрофениламино)-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,17):

Выход: 48(%); т.пл.: 214°C (MeOH) ; Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,49; Точная масса ($C_{16}H_{14}N_2O_2S$): Вычислено: 327,0916 $[M+H]^+$, Найдено: 327,0928.

2,3-Дигидро-1-(3-фторфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,18):

Выход: 36(%); т.пл.: 226°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{16}H_{14}FN_3S$): Вычислено: 300,0971 $[M+H]^+$, Найдено: 300,0933.

2,3-Дигидро-4-метил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,19):

Выход: 58(%); т.пл.: 206°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{17}H_{17}N_3S$): Вычислено: 296,1221 $[M+H]^+$, Найдено: 296,1208.

2,3-Дигидро-4,5-диметил-1-(3-хлорфениламино)-1Н-имидазол-2-тион (9,20):

Выход: 87(%); т.пл.: 234°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,54; Точная масса ($C_{11}H_{13}ClN_3S$): Вычислено: 254,05187 $[M+H]^+$, Найдено: 254,0521.

2,3-Дигидро-4,5-диметил-1-(фениламино)-1Н-имидазол-2-тион (9,21):

Выход: 78(%); т.пл.: 217-219°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{11}H_{14}N_3S$): Вычислено: 220,0908 $[M+H]^+$, Найдено: 220,0844.

2,3-Дигидро-4,5-диметил-1-(3-метилфениламино)-1Н-имидазол-2-тион (9,22):

Выход: 85(%); т.пл.: 230°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,54; Точная масса ($C_{12}H_{16}N_3S$): Вычислено: 234,1065 $[M+H]^+$, Найдено: 234,1078.

2,3-Дигидро-4-изопропил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,23):

Выход: 46(%); т.пл.: 220-222°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1):0,50; Точная масса ($C_{19}H_{22}N_3S$): Вычислено: 324,1534 $[M+H]^+$, Найдено: 324,1524.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-этил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,24):

Выход: 68(%); т.пл.: 116-118°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH=99:1): 0,52; Точная масса ($C_{17}H_{17}N_3ClS$): Вычислено: 330,0831 $[M+H]^+$, Найдено: 330,0833.

2,3-Дигидро-4-этил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,25):

Выход: 72(%); т.пл.: 202-204°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{18}H_{20}N_3S$): Вычислено: 310,1377 $[M+H]^+$, Найдено: 310,1375.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-4,5-дифенил-1Н-имидазол-2-тион (9,26):

Выход: 56(%); т.пл.: 178-180°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,57; Точная масса ($C_{21}H_{17}N_3ClS$): Вычислено: 378,0832 $[M+H]^+$, Найдено: 378,0863.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-5-метоксикарбонил-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,27):

Выход: 68(%); т.пл.: 194-196°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH=99:1): 0,49; Точная масса ($C_{12}H_{13}N_3O_2ClS$) : Вычислено: 298,0417 $[M+H]^+$, Найдено: 298,0421.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-5-гидроксикарбонил-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,28):

Выход: 52(%); т.пл.: 166-168°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,30; Точная масса ($C_{11}H_{11}N_3O_2ClS$) : Вычислено: 284,0261 $[M+H]^+$, Найдено: 284,0261.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метоксикарбонил-5-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,29):

Выход 75(%); т.пл.: 160-162°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1):0,45; Точная масса ($C_{12}H_{13}N_3O_2ClS$) : Вычислено: 298,0417 $[M+H]^+$, Найдено: 298,0410.

2,3-Дигидро-1-(3,5-диметилфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,30):

Выход: 82(%); т.пл.: 240-242°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{18}H_{20}N_3S$) : Вычислено: 310,1378 $[M+H]^+$: Найдено: 310,1394.

1-(3-Метоксифениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион (9,31):

Выход: 80(%); т.пл.: 184-186°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{17}H_{18}N_3OS$): Вычислено: 312,1171 $[M+H]^+$: Найдено: 312,1188.

1-(3-Хлорфениламино)-5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,32):

Выход: 84(%); т.пл.: 168-170°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1) 0,53; Точная масса ($C_{17}H_{14}N_4ClS$): Вычислено: 341,0628 $[M+H]^+$: Найдено: 341,0675.

5-(3-Цианофенил)-2,3-дигидро-4-метил-1-(3-метилфениламино)-1Н-имидазол-2-тион (9,33):

Выход: 88(%); т.пл.: 160-162°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,53; Точная масса ($C_{18}H_{17}N_4S$): Вычислено: 321,1174 $[M+H]^+$: Найдено: 321,1152.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-(3-метоксикарбонилфенил)-1Н-имидазол-2-тион (9,34):

Выход: 90(%); т.пл.: 170-172°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH=99:1): 0,54; Точная масса ($C_{18}H_{17}N_3ClO_2S$): Вычислено: 374,0730 $[M+H]^+$: Найдено: 374,0757.

2,3-Дигидро-4-метил-1-(3-метилфениламино)-5-(3-метоксикарбонилфенил)-1Н-имидазол-2-тион (9,35):

Выход: 80(%); т.пл.: 164-166°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,52; Точная масса ($C_{19}H_{20}N_3O_2S$) : Вычислено: 354,1276 $[M+H]^+$: Найдено: 354,1305.

1-(3-Хлорфениламино)-2,3-дигидро-5-(3-гидроксикарбонилфенил)-4-метил-1-имидазол-2-тион (9,36):

Выход: 70(%); т.пл.: 170-172°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,34; Точная масса ($C_{17}H_{15}N_3ClO_2S$) : Вычислено: 360,0573 $[M+H]^+$: Найдено: 360,0608.

2,3-Дигидро-5-(3-гидроксикарбонилфенил)-4-метил-1-(3-метилфениламино)-1Н-имидазол-2-тион (9,37):

Выход: 61(%); т.пл.: 166-168°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH=99:1): 0,33; Точная масса ($C_{18}H_{18}N_3O_2S$): Вычислено: 340,1119 $[M+H]^+$: Найдено: 340,1147.

5-(3-Карбоксиламидофенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион (9,38):

Выход: 73(%); т.пл.: 164-166°C (MeOH) ; Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 99:1): 0,35; Точная масса ($C_{17}H_{16}N_4OS$): Вычислено: 359,0733 $[M+H]^+$: Найдено: 359,0702.

В. 10. Синтез 1-ариламино-2,3-дигидро-1Н-имидазолов:

Общий способ: [J.G. Schantl, I.M. Lagoja, Heterocycles, 1998, 48, 929].

Суспензию соответствующего 1-амино-2,3-дигидро-1Н-имидазол-2-тиона 9 (2 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (10 мл) перемешивали на ледяной бане. После добавления по каплям 30% перекиси водорода (1 мл, 9,76 ммоль) реакционная смесь становилась прозрачной с образованием прозрачного коричневого раствора. После перемешивания еще в течение 15 мин реакционную смесь подщелачивали (pH 8-

9) 10% NaOH. Полученный осадок отфильтровали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из воды.

B.11. Синтез 1-(ариламино)-5-(3-карбоксамидофенил)-4-метил-1H-имидазолинов из соответствующего 1-(ариламино)-2,3-дигидро-5-(3-метоксикарбонилфенил)-4-метил-1H-имидазол-2-тиона

Соответствующее метоксикарбонилзамещенное производное имидадазолин-2-тиона (1,33 ммоль) (9,34, 9,35, соответственно), обрабатывали $H_2O_2$ (30%) в 10% растворе NaOH (25 мл) в течение 6 ч. Затем промывали $CH_2Cl_2$ для удаления примесей, водный слой подкисляли. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили.

$^1H$- и $^{13}C$-данные имидазолов 13 приведены в табл. 5 и 6.

1-(3-Хлорфениламино)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол: (13,01): Выход: 88(%); т.пл.: 218°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,82; Точная масса ($C_{16}H_{15}ClN_3$): Вычислено: 284,0945 $[M+H]^+$: Найдено: 284,0955.

5-(3-Бромфенил)-1-(3-хлорфениламино)-4-метил-1H-имидазол: (13,02) : Выход: 52(%); т.пл.: 164°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,85; Точная масса ($C_{16}H_{13}BrClN_3$): Вычислено: 36,0059 $[M+H]^+$: Найдено: 362,0062.

5-(3-Хлорфенил)-1-(3-хлорфениламино)-4-метил-1H-имидазол: (13,03): Выход: 66(%); т.пл.: 168°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,83: Точная масса ($C_{16}H_{13}Cl_2N_3$): Вычислено: 318,0565 $[M+H]^+$: Найдено: 318,0616.

1-(3-Хлорфениламино)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазол (13,04): Выход: 76(%); т.пл.: 180°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,76; Точная масса ($C_{13}H_{14}ClN_3$): Вычислено: 248,0954 $[M+H]^+$: Найдено: 248,0953.

4-Метил-5-фенил-1-фениламино-1H-имидазол: (13,05): [J.G. Schantl, I.M. Lagoja, Heterocycles, 1998, 48, 929]. Выход: 86(%); т.пл.: 165-167°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,84; Точная масса ($C_{16}H_{16}N_3$) : Вычислено: 250,1344 $[M+H]^+$, Найдено: 250,1322.

4,5-Диметил-1-фениламино-1H-имидазол: (13,06) : [J.G. Schantl, I.M. Lagoja, Heterocycles, 1998, 48, 929]. Выход: 67(%); т.пл.: 178°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1):0,76; Точная масса ($C_{11}H_{13}N_3$): Вычислено: 188,1188 $[M+H]^+$, Найдено: 188,1153.

1-(3-Хлорфениламино)-4,5-диметил-1H-имидазол: (13,07): Выход: 82(%); т.пл.: 146°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH =9:1):0,77; Точная масса ($C_{11}H_{13}ClN_3$) : Вычислено: 222,0798 $[M+H]^+$, Найдено: 222,0793.

4,5-Диметил-1-(3-метилфениламино)-1H-имидазол: (13,08): Выход: 86(%); т.пл.: 144°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,78; Точная масса ($C_{12}H_{16}N_3$): Вычислено: 202,1344 $[M+H]^+$, Найдено: 202,1356.

4-Метил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1H-имидазол: (13,09) : Выход: 75(%); т.пл.: 159°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,84; Точная масса ($C_{17}H_{18}N_3$) : Вычислено: 264,1500 $[M+H]^+$, Найдено: 264,1536.

1-4-Фторфениламино-4-метил-5-фенил-1H-имидазол: (13,10) : Выход: 79(%); т.пл.: 155°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,76; Точная масса ($C_{16}H_{15}FN_3$) : Вычислено: 268,1250 $[M+H]^+$, Найдено: 268,1237.

4-Этил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1H-имидазол: (13,11): Выход: 81(%); т.пл.: 158-160°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH =9:1): 0,85; Точная масса ($C_{18}H_{20}N_3$) : Вычислено: 278,1657 $[M+H]^+$, Найдено: 278,1641.

1-(3-Хлорфениламино)-5-метоксикарбонил-4-метил-1H-имидазол: (13,12): Выход: 81(%); т.пл.: 138-140°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,85; Точная масса ($C_{18}H_{20}N_3$) : Вычислено: 278,1657 $[M+H]^+$, Найдено: 278,1641.

1-(3,5-Диметилфениламино)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол (13,13): Выход: 66(%); т.пл.: 154-156°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,86; Точная масса ($C_{18}H_{20}N_3$) : Вычислено: 278,1657 $[M+H]^+$, Найдено: 278,1636.

1-(3-Метоксифениламино)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол (13,14): Выход: 68(%); т.пл.: 156-158°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,84; Точная масса ($C_{17}H_{18}N_3O$) : Вычислено: 280,1450 $[M+H]^+$, Найдено: 280,1449.

1-(3-Хлорфениламино)-5-(3-цианофенил)-4-метил-1H-имидазол (13,15): Выход: 75(%); т.пл.: 140-142°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,84; Точная масса ($C_{17}H_{14}N_4Cl$) : Вычислено: 309,0907 $[M+H]^+$, Найдено: 309,0911.

5-(3-Цианофенил)-4-метил-1-(3-метилфениламино)-1H-имидазол (13,16): Выход: 70(%); т.пл.: 138-140°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1):0,84; Точная масса ($C_{18}H_{17}N_4$) : Вычислено: 289,1453 $[M+H]^+$, Найдено: 289,1456.

5-(3-Хлорфениламино)-1-(3-хлорфениламино)-4-метил-1H-имидазол (13,17): Выход: 84(%); т.пл.: 228-230°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,67; Точная масса ($C_{17}H_{16}N_4ClO$) : Вычислено: 327,1013 $[M+H]^+$:Найдено: 327,1017.

5-(3-Карбоксамидофенил)-4-метил-1-(3-метилфениламино)-1H-имидазол (13,18): Выход: 70(%); т.пл.: 220-222°C (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,66; Точная масса ($C_{18}H_{19}N_4O$) : Вычислено: 307,1556 $[M+H]^+$: Найдено: 307,1544.

1-(3-Хлорфениламино)-5-(3-метоксикарбонилфенил)-4-метил-1Н-имидазол (13,19): Выход: 65(%); т.пл.: 172-174°С (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,80; Точная масса ($C_{18}H_{17}N_3ClO_2$): Вычислено: 342,1009 $[M+H]^+$ :Найдено: 342,1015.

1-(3-Хлорфениламино)-5-(3-гидроксикарбонилфенил)-4-метил-1Н-имидазол (13,20): Выход: 77(%); т.пл.: 176-178°С (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1):0,63; Точная масса ($C_{17}H_{15}N_3ClO_2$): 328,0853 $[M+H]^+$: Найдено: 328,0854.

В. 12. Получение 1-(3-хлорфениламино)-4-метил-2-метилсульфанил-5-фенил-1Н-имидазола (14,01):

Смесь 1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазолин-2-тиона (9,01) (0,1 г, 0,37 ммоль) и метилйодида (1,19 г, 8,40 ммоль) в дихлорметане (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыток метилйодида и растворителя удаляли в вакууме. Дополнительную очистку выполняли путем перекристаллизации из $CH_2Cl_2$/н-гексан 1:1.

Выход: 98(%); т.пл.: 215°С (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,48; $^1$Н-ЯМР (ДМСО-d6, 200 МГц): δ = 2,33 (3Н, с, 4-Me), 2,73 (3Н, с, S-Me), 6,37 (1Н, д, J = 8,0 Гц, 6-Н, N-Ar), 6,49 (1Н, с, 2-Н, N-Ar), 6,75 (1Н, д, J= 7,6 Гц, 4-Н, N-Ar), 7,67 (1Н, dd, $J^1$ = 7,6 Гц, $J^2$= 8,0 Гц, 5-Н, N-Ar), 7,31-7,34 (5Н, м, 5-Ph), 9,97 (NNH); $^{13}$С-ЯМР (ДМСО-d6,50 МГц): δ = 9,1 (S-Me), 13,2 (4-Me), 126,2, 127,2, 127,9, 128,1 (1-С, 2,6-СН, 3,5-СН, 4-СН 5-Ph), 109,3, 110,8, 119,7, 129,1, 133,0, 144,5 (6-СН, 2-СН, 4-СН, 5-СН, 3-С, 1-С N-Ar), 123,1, 129,8, 144,8 (5-С, 4-С, 2-С имидазол); Точная масса ($C_{17}H_{17}ClN_3S$) : Вычислено: 330,0832 $[M+H]^+$, Найдено: 330,0837.

В. 13. Получение 2-бензилсульфанил-1-(3-хлорфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол (14,02):

Смесь 1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазолин-2-тиона (9,01) (0,2 г, 0,62 ммоль) и бензилхлорида (0,08 г, 0,62 ммоль) в пиридине (5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После удаления растворителя, сырой продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан = 2:1).

Выход: 97(%); т.пл.: 130°С (MeOH); Rf ($CH_2Cl_2$:MeOH = 9:1): 0,21; $^1$Н-ЯМР (ДМСО-d6, 200 МГц): δ = 2,35 (3Н, с, 4-Me) , 4,12 (2Н, с, $CH_2S$), 6,24 (1Н, д, J = 8,0 Гц, 6-Н, N-Ar), 6,44 (1Н, дд, $J^1$ = 7,6 Гц, $J^2$ = 8,0 Гц, 5-Н, N-Ar), 6,55 (1Н, с, 2-Н, N-Ar), 6,83 (1Н, д, J= 7,6 Гц, 4-Н, N-Ar), 7,02-7,33 (10Н, м, 5Н 5-Ph + 5Н S-Bn), 10,0 (1Н, с, NNH); $^{13}$С-ЯМР (ДМСО-d6, 50 МГц): δ = 13,9 (4-Me), 39,0 ($CH_2S$), 127,6, 128,3, 129,1, 137,6 (4-СН, 2,6 СН, 3,5-СН, 1-С Bn), 127,7, 128,6, 128,8, 128,9, (4-СН, 2,6-СН, 3,5-СН, 1-С 5-Ph), 110,7, 112,8, 121,1, 130,3, 134,9, 140,6 (6-СН, 2-СН, 4-СН, 5-СН, 3-С, 1-С N-Ar), 130,2, 135,0, 147,9 (5-С, 4-С, 2-С имидазол) ; Точная масса ($C_{23}H_{21}ClN_3S$) : Вычислено: 406,1145 $[M+H]^+$, Найдено: 406,1165.

С. Фармакологические примеры

Для in vitro оценки анти ВИЧ агентов использовался быстрый и автоматизированный способ исследования. Трансформированная HTLV-1T4-клеточная линия МТ-4, которая была ранее показана как высоко-чувствительная и пермиссивная в отношении ВИЧ инфекции, служила в качестве заданной клеточной линии. Ингибирование ВИЧ-индуцированного цитопатогенного эффекта брали за конечную точку. Жизнеспособность как ВИЧ-, так и ложно-инфицированных клеток, исследовали спектрофотометрически посредством уменьшения in situ 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромида (МТТ). 50% Цитотоксическую концентрацию ($CC_{50}$ в мкг/мл) определяли как концентрацию соединения, снижающую абсорбцию ложно-инфицированных клеток контрольного образца на 50%. Процент защиты, достигаемый с помощью соединения в ВИЧ-инфицированных клетках, рассчитывали по следующей формуле:

$$\frac{(OD_T)_{ВИЧ} \sim (OD_C)_{ВИЧ}}{(OD_C)_{ЛОЖ} - (OD_c)_{ВИЧ}}$$ экспрессируемые в %

где $(OD_T)_{ВИЧ}$ представляет собой измеренную оптическую плотность с данной концентрацией исследуемого соединения в ВИЧ-инфицированных клетках; $(OD_c)_{ВИЧ}$ представляет собой измеренную оптическую плотность контрольных, необработанных ВИЧ-инфицированных клеток; $(OD_C)_{ЛОЖ}$ представляет собой измеренную оптическую плотностью контрольных, необработанных ложно-инфицированных клеток; все значения оптической плотности измеряли при 540 нм. Дозу, при которой достигалась 50% защита в соответствии в вышеприведенной формулой, определяли как концентрацию 50%-ого ингибирования ($IC_{50}$ в мкг/мл). Отношение $CC_{50}$ и $IC_{50}$ определяли как коэффициент избирательности (SI) . Было показано, что соединения формулы (9 и 13) эффективно ингибируют ВИЧ. Примеры значений $IC_{50}$, $CC_{50}$ и SI, при которых происходило ингибирование пролиферации ВИЧ с помощью конкретных соединений формулы (I) , перечислены в табл. 7, приведенной ниже. Примеры ингибирования клеточной пролиферации конкретными соединениями формулы (I) могут быть найдены по соответствующим значениям $CC_{50}$ клеточной линии МТ-4.

Клетки: клетки МТ-4 (Miyoshi et al., 1982) выращивали и поддерживали на среде RPM. I 1640 с добавлением 10% инактивированной нагреванием эмбриональной сыворотки теленка, 2 мМ 1-глутамина, 0,1% бикарбоната натрия и 20 мкг гентамицина на мл.

Вирусы: Штамм ВИЧ-1(NL4,3) (Adachi et al., 1986) представляет собой молекулярный клон, полученный от National Institutes of Health (Bethesda, MD) . Сток ВИЧ-2(ROD) (Barr,-Sinoussi et al., 1983) получали из супернатанта культуры клеточных линий, инфицированных ВИЧ-2.

Ссылки:

Adachi, A., Gendelman, H., Koenig, S., Folks, T., Willey, R., Rabson, A. and Martin, M (1986) Production of acquired immunodeficiency syndrome-associated retrovirus in human and nonhuman cells transfected with an infectious molecular clone, J. Virol., 59, 284-291.

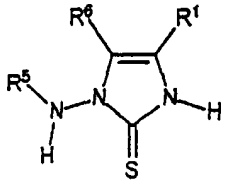
Barr-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C, Axler-Blin, C., V., zinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L. (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from patient at risk for AIDS, Science (Wash DC) 220, 868-871. Miyoshi, I., Taguchi, H., Kobonishi, I., Yoshimoto, S., Ohtsuki, Y., Shiraishi, Y. and Akagi, T. (1982) Type C virus-producing cell lines derived from adult T cell leukemia, Gann mongr, 28, 219-228.

Таблица 7. Примеры значений $IC_{50}$, $CC_{50}$ и SI конкретных соединений 9 и 13

| | ВИЧ-1 (NL4.3 WT) | | ВИЧ-2 (ROD) | | цитотоксичность |
|---|---|---|---|---|---|
| Соединение No | $IC_{50}$ (мкг/мл) | SI | $IC_{50}$ (мкг/мл) | SI | $CC_{50}$ (мкг/мл) |
| 9,01 | 2,8 | 7,6 | 2,6 | 8,4 | 21,5 |
| 9,02 | 7,4 | 9,0 | >65 | <1 | 65 |
| 9,05 | 2,2 | 10,4 | 4,1 | 5,5 | 22,9 |
| 9,07 | 0,9 | 18,3 | 1,4 | 11,6 | 15,9 |
| 9,11 | 13,1 | 2,6 | >34,0 | <1 | 34,0 |
| 9,12 | 5,2 | 2,8 | >14,7 | <1 | 14,7 |
| 9,13 | 1,1 | 16,3 | >17,9 | <1 | 17,9 |
| 9,14 | 1,6 | 10,5 | >17,1 | <1 | 17,1 |
| 9,15 | 3,6 | 4,7 | >16,9 | <1 | 16,9 |
| 9,17 | 3,7 | 4,2 | >15,4 | <1 | 15,4 |
| 9,18 | 5,5 | 8,6 | >47,3 | <1 | 47,3 |
| 9,19 | 0,6 | 32,3 | >20,7 | <1 | 20,7 |
| 9,25 | 3,9 | 5,0 | >19,8 | <1 | 19,8 |
| 9,30 | 0,3 | 241,9 (Cryst)* | >65,3 | <1 | 65,3 |
| 9,31 | 3,1 | 4,0 | >12,3 | <1 | 12,3 |
| 9,32 | 13,8 | 2,3 | >32,1 | <1 | 32,1 |
| 13,01 | 0,5 | 6,0 | 0,5 | 6,9 | 3,25 |
| 13,02 | 0,5 | 6,7 | 0,3 | 9,5 | 3,13 |
| 13,03 | 0,2 | 73,5 | 0,23 | 63,8 | 14,7 |
| 13,09 | 1,4 | 5,6 | >7,6 | <1 | 7,6 |
| 13,15 | 3,4 | 3,2 | >10,9 | <1 | 10,9 |

* соединение кристаллизуется в процессе обработке при высоких концентрациях, преувеличивая токсичную концентрацию.

Таблица 1. N-Аминоимидазол-2-тионы, полученные в соответствии с общим способом, представленным на схеме 2.




9

| | $R^6$ | $R^1$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|
| 9,01 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,02 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 2-$ClC_6H_4$ |
| 9,03 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 4-$FC_6H_4$ |
| 9,04 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 4-$ClC_6H_4$ |
| 9,05 | 3-$BrC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,06 | 4-$BrC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,07 | 3-$ClC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,08 | 4-$ClC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_5H_4$ |
| 9,09 | 4-$CH_3OC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,10 | $CH_3$ | $C_6H_5$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,11 | -$(CH_2)_4$- | | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,12 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | $C_6H_5$ |
| 9,13 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$CH_3$-4-$CH_3$-$C_6H_3$ |
| 9,14 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$BrC_6H_4$ |
| 9,15 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-Cl-4-$CH_3C_6H_3$ |
| 9,16 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 2-Cl-5-$ClC_5H_3$ |
| 9,17 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$NO_2C_6H_4$ |
| 9,18 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$FC_6H_4$ |
| 9,19 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$CH_3C_6H_4$ |
| 9,20 | $CH_3$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,21 | $CH_3$ | $CH_3$ | $C_6H_5$ |
| 9,22 | $CH_3$ | $CH_3$ | 3-$CH_3C_6H_4$ |
| 9,23 | $C_6H_5$ | $(CH_3)_2CH$ | 3-$CH_3C_6H_4$ |
| 9,24 | $C_6H_5$ | $CH_3CH_2$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,25 | $C_6H_5$ | $CH_3CH_2$ | 3-$CH_3C_6H_4$ |
| 9,26 | $C_6H_5$ | $C_6H_5$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,27 | $CH_3OCO$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,28 | COOH | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,29 | $CH_3$ | $CH_3OCO$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,30 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$CH_3$-5-$CH_3C_6H_3$ |
| 9,31 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$CH_3OC_6H_4$ |
| 9,32 | 3-$CNC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,33 | 3-$CNC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$MeC_6H_4$ |
| 9,34 | 3-$MeOCOC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,35 | 3-$MeOCOC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$CH_3C_6H_4$ |
| 9,36 | 3-$HOCOC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ |
| 9,37 | 3-$HOCOC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$CH_3C_6H_4$ |
| 9,38 | 3-$NH_2COC_6H_4$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H4$ |

Таблица 3: $^1$H ЯМР N-аминоимидазол-2-тионов **9** (ДМСО-d6):

| | 4 замещ. | 5 замещ. | N-Ar | 1-NNH | 3-NH |
|---|---|---|---|---|---|
| **9,01** | 2,15 (3H,c) | 7,34 - 7,38 (5H, м) | 6,39 (1H, д, $J$ = 8,4 Гц, 6-H), 6,42 (1H, с, 2-H), 6,74 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,12 (1H, дд, $J^1$ = 8 Гц, $J^2$ = 8,4 Гц, 5-H) | 9,30 | 12,55 |
| **9,02** | 2,15 (3H,c) | 7,23 - 7,48 (5H, м) | 6,08 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 6-H), 6,72 (1H, дд, $J^1$ =8 Гц, $J^2$ = 8,8 Гц, 4-H), 7,04 (1H, дд, $J^1$ = 8 Гц, $J^2$ = 8,8 Гц, 5-H), 7,23 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 3-H) | 8,75 | 12,55 |
| **9,03*** | 2,14 (3H, с) | 7,32 - 7,38 (5H, м) | 6,40, 6,44 - 6,91, 6,99 (4H, AA'BB' A = 3,5H, B = 2,6H, $J$ = 8,2 Гц) | 8,94 | 12,49 |
| **9,04** | 2,14 (3H, с) | 7,30 -7,35 (м, 5H) | 6,43, 6,47 - 7,12, 7,35 (4H, AA'BB' A = 3,5H, B = 2,6H; $J$ = 8,4 Гц) | 9,18 | 12,54 |
| **9,05** | 2,16 (3H,c) | 7,33 - 7,57 (4H, м) | 6,39 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,76 (1H, д, $J$ = 7,8 Гц, 4-H, 7,14 (1H, дд, $J^1$ = 7,8 Гц, $J^2$ = 8,2 Гц, 5-H) | 9,31 | 12,61 |
| **9,06*** | 2,14 (3H, с) | 7,30, 7,34 - 7,57, 7,60 (4H, AA'BB' A = 3,5H, B = 2,6H; $J$ = 8,2 Гц) | 6,38 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,75 (1H, д, $J$ = 7,8 Гц, 4-H, 7,12 (1H, дд, $J^1$ = 7,8 Гц, $J^2$ = 8,2 Гц, 5-H) | 9,31 | 12,60 |
| **9,07** | 2,16 (3H,c) | 7,30- 7,44 (4H,м) | 6,40 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,75 (1H, д, $J$ = 7,8 Гц, 4-H, 7,13 (1H, дд, $J^1$ = 7,8 Гц, $J^2$ = 8,2 Гц, 5-H) | 9,31 | 12,61 |
| **9,08*** | 2,14 (3H, с) | 7,36, 7,40-7,43,7,48 (4H, AA'BB' A = 3,5H, B = 2,6H; $J$ = 8,8 Гц) | 6,41 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,75 (1H, д, $J$ = 7,8 Гц, 4-H, 7,08 (1H, дд, $J^1$ = 7,8 Гц, $J^2$ = 8,2 Гц, 5-H) | 9,31 | 12,58 |
| **9,09*** | 2,11 (3H,c) | 3,72 (с, MeO), 6,90, 6,95 - 7,26, 7,30 (4H, AA'BB' A = 3,5H, B = 2,6H; $J$ = 8,6 Гц) | 6,38 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,73 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H, 7,12 (1H, дд, $J^1$ = 8,3 Гц, $J^2$= 8,2 Гц, 5-H) | 9,25 | 12,45 |
| **9,10** | 7,34 (1H, т, $J$ = 7,8 Гц), 7,46 (2H, дд, $J^1$ = 7,2 Гц, $J^2$ = 7,8 Гц), 7,55, 7,60 (2H, д, $J$ = 7,2 Гц) | 2,19(3H, с) | 6,52 (1H, д, $J$ = 8,4 Гц, 6-H), 6,56 (1H, с, 2-H), 6,85 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H, 7,22 (1H, дд, $J^1$=8 Гц, $J^2$=8,4 Гц,5-H) | 9,31 | 12,72 |
| **9,11** | 1,70 (4H, м, 5,6 $CH_2CH_2$), 2,23 (2H, м, 4-$CH_2$), 2,37 (2H, м, 5-$CH_2$) | | 6,44 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,81, (1H, д, $J$- 8 Гц, 4-H), 7,15 (1H, дд, $J^1$ = 8,2 Гц, $J^2$= 8 Гц, 5-H) | 9,11 | 12,14 |
| **9,12** | 2,14 (3H, с) | 7,30- 7,37 (5H, м) | 6,42 (2H, д, $J$ = 8,4 Гц, 2,6-H), 6,70 (1H, т, $J$ = 7,6 Гц, 4-H), 7,09 (2H, (т), $J$ ~ 7,6 Гц, 3,5-H) | 8,95 | 12,47 |
| **9,13** | 2,15 (3H,c) | 7,31 - 7,40 (5H, м) | 2,05 (3H, с, 4-Me), 2,07 (3H, с, 3-Me), 6,12 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 6-H), 6,31 (1H, с, 2-H), 6,84(1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 5-H) | 8,67 | 12,43 |
| **9,14** | 2,15 (3H,c) | 7,30 - 7,36 (5H, м) | 6,41 (1H, д, $J$ = 8,4 Гц, 6-H), 6,57 (1H, с, 2-H), 6,87 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,06 (1H, дд, $J^1$ = 8,4 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 9,28 | 12,54 |
| **9,15** | 2,15 (3H, с) | 7,32 - 7,38 (5H, м) | 2,15(3H, с, 4-Me), 6,33 (1H, д, $J$ = 8,4 Гц, 6-H), 6,45 (1H, с, 2-H), 7,06 (1H, д, $J$ = 8,4 Гц, 5-H) | 9,09 | 12,45 |
| **9,16** | 2,15 (3H,c) | 7,30 - 7,46 (5H, м) | 6,03 (1H, д, $J$ = 2,4 Гц, 6-H), 6,75 (1H, д х д, $J$ = 2,4 Гц, $J$ = 8,6 Гц, 4-H), 7,26 - 7,30 (1H, м, 3-H) | 9,12 | 12,62 |
| **9,17** | 2,16 (3H,c) | 7,36 - 7,44 (5H, м) | 6,85 (1H, д, $J$ = 78 Гц, 6-H), | 9,71 | 12,45 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 7,22 (1H, с, 2-H), 7,36 -7,44 (1H, м, 5-H), 7,56 (1H, д, $J$ = 7,8 Гц, 4-H) | | |
| **9,18** | 2,19 (3H,с) | 7,31 - 7,39 (5H, м) | 6,12 (1H,(д), 2-H), 6,27 (1H, (д), 6-H), 6,52 (1H, (т), 4-H), 7,07 - 7,19 (1H, м, 5-H) | 9,43 | 12,59 |
| **9,19** | 2,15 (3H,с) | 7,35 - 7,40 (5H, м) | 2,48 (3H, с, Me), 6,18 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 6-H), 6,29 (1H, с, 2-H), 6,52 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 4-H), 6,97 (1H, (т),$J$ ~ 8,2 Гц, 5-H) | 8,85 | 12,45 |
| **9,20** | 1,90 (3H,с) | 2,01 (3H, с) | 6,44 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,80, (1H, д, $J$- 8 Гц, 4-H), 7,18 (1H, дд, $J^1$ = 8 Гц, $J^2$ = 8,4 Гц, 5-H) | 9,13 | 12,80 |
| **9,21** | 1,89 (3H, с) | 2,01 (3H, с) | 6,47, (2H, д, $J$ = 8,2 Гц, 2,6-H), 6,76 (1H, т, $J$ = 7,4 Гц, 4-H), 7,15 (2H, дд, $J^1$ = 7,4 Гц, $J^2$ = 8,2 Гц, 3,5-H) | 8,97 | 12,02 |
| **9,22** | 1,89 (3H,с) | 2,02 (3H, с) | 2,19(3H, с, Me) 6,24 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 6-H), 6,32 (1H, с, 2-H), 6,60 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 4-H), 7,04 (1H, (т),$J$ ~ 8,2 Гц,5-H) | 8,70 | 12,00 |
| **9,23** | 1,21 (6H, д, $J$ ~ 7 Гц, 2 x $CH_3$), 2,87 (1H, кв.х кв., $J$ ~ 7 Гц, CH) | 7,32 - 7,36 (5H, м) | 2,16 (3H, с, Me), 6,14 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 6-H), 6,29 (1H, с, 2-H), 6,50 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 4-H), 6,96 (1H, (т),$J$ ~ 8,0 Гц, 5-H) | 8,76 | 12,50 |
| **9,24** | 1,17 (3H, т, $J$ = 7,6 Гц), 2,49 (2H, кв., $J$ = 7,6 Гц) | 7,30 - 7,35 (5H, м) | 6,40 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,73, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,16 (1H, дд, $J^1$ = 8,5 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 9,24 | 12,57 |
| **9,25** | 1,17 (3H, т, $J$ = 7,6 Гц), 2,49(2H, кв., $J$ = 7,6 Гц) | 7,28 - 7,34 (5H, м) | 2,15 (3H, с, Me), 6,13 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 6-H), 6,28 (1H, с, 2-H), 6,49 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 4-H), 6,92 (1H, (т), $J$ ~ 8,0 Гц, 5-H) | 8,81 | 12,48 |
| **9,26** | 7,11 - 7,58 (11H, м, Ph 4-C + Ph 5-C + 5-H N-Ar) | | 6,43 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 6-H), 6,52 (1H, с, 2-H), 6,78, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H) | 9,29 | 13,03 |
| **9,27** | 3,64 (3H, с, $CH_3CO_2$) | 2,35 (3H, с) | 6,47 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,77, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,23 (1H, дд, $J^1$ = 8,5 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 9,12 | 13,02 |
| **9,28** | 10,7 (1H, с, ушир., OH) | 2,15 (3H,с) | 6,44 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,75, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,15 (1H, дд, $J^1$ = 8,5 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 9,06 | 12,90 |
| **9,29** | 2,08 (3H, с) | 3,67 (3H, с, $CH_3CO_2$) | 6,74 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,85, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,22 (1H, дд, $J^1$ = 8,5 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 8,74 | 10,28 |
| **9,30** | 2,16 (3H,с) | 7,32 - 7,37 (5H, м) | 2,11 (6H, с, 2 x $CH_3$), 6,06 (2H, с, 2,6-H), 6,35 (1H,с, 4-H) | 8,76 | 12,43 |
| **9,31** | 2,15 (3H, с) | 7,33 - 7,38 (5H, м) | 3,63 (3H, с, $CH_3$), 5,96 (1H, с, 2H), 6,02 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 6-H), 6,30 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 4-H), 7,00 (1H, (т), $J$ ~ 8,2 Гц, 5-H) | 8,95 | 12,47 |
| **9,32** | 2,18 (3H, с) | 7,58 - 7,78 (3H, м, 4,5,6-H), 7,84 (1H, С, 2-H) | 6,42 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,74, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,10 (1H, дд, $J^1$ = 8,5 Гц, $J^2$= 8 Гц, 5-H) | 9,34 | 12,68 |
| **9,33** | 2,16 (3H, с) | 7,57 (1H, (т), $J$ ~ 7,6 Гц, 5-H), 7,70 - 7,77 (2H, м, 4,6-H), 7,86 (1H,С,2-H) | 2,18(3H, с, Me) 6,18 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 6-H), 6,31 (1H, с, 2-H), 6,54 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 4-H), 6,98 (1H, (т), $J$ ~ 8,2 Гц, 5-H) | 8,93 | 12,60 |
| **9,34** | 2,17 (3H,с) | 3,80 (3H, с, $MeCO_2$) 7,54 (1H, (т), $J$ ~ 7,6 Гц, 5-H), 7,66 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 6-H), 7,90 (1H, д, $J$ = 7,6 Гц, 4-H), 7,94 (1H, с, 2-H) | 6,42 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,74, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,13 (1H, дд, $J^1$ = 8,5 Гц, $J^2$= 8 Гц, 5-H) | 9,30 | 12,61 |
| **9,35** | 2,17 (3H, с) | 3,79 (3H, с, $MeCO_2$) 7,54 (1H, (т), $J$ ~ 7,6 Гц, 5-H), 7,66 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 6-H), 7,90 (1H, д, $J$ = 7,6 Гц, 4-H), 7,94 (1H, с, 2-H) | 2,22 (3H, с, Me), 6,18 (1H, д, $J$ = 8,1 Гц, 6-H), 6,31 (1H, с, 2-H), 6,54 (1H, д, $J$ = 8,1 Гц, 4-H), 6,98 (1H, (т), $J$ ~ 8,1 Гц, 5-H) | 9,30 | 12,54 |
| **9,36** | 2,16 (3H, с) | 13,09(с, ушир. COOH), 7,51 (1H, (т), $J$ ~ 7,8 Гц, 5-H), 7,62 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 6-H), 7,87 (1H, д, $J$ = 7,6 Гц, 4-H), 7,94 (1H, с, 2-H) | 6,40 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,74, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,12 (1H, дд, $J^1$ = 8,2 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 9,33 | 12,60 |
| **9,37** | 2,15 (3H,с) | 13,00 (с, ушир. COOH), 7,49 (1H, (т), $J$ ~ 7,8 Гц, 5-H), 7,63 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 6-H), 7,85 (1H, д, $J$ = 7,6 Гц, 4-H), 7,95 (1H, с, 2-H) | 2,17 (3H, с, Me), 6,19 (1H, д, $J$ = 8,1 Гц, 6-H), 6,30 (1H, с, 2-H), 6,52 (1H, д, $J$ = 8,1 Гц, 4-H), 6,95 (1H, (т), $J$ ~ 8,1 Гц, 5-H) | 8,90 | 12,51 |
| **9,38** | 2,16 (3H, с) | 10,20 (с, ушир, $CONH_2$), 7,54 - 63 (2H, м, 5-H, 6-H), 7,87 - 7,93 (2H, м, 4-H, 2H) | 6,40 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,78, (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,10 (1H, дд, $J^1$ = 8,2 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 9,33 | 12,62 |

* определение J основывалось на допущении AB квартета [E. D. Becker в: «High Resolution NMR, Theory and Chemical Application», Academic Press, New York, 1969, 169].

Таблица 4: $^{13}C$-ЯМР N-аминоимидазол-2-тионов **9** (ДМСО-d6):

| | 4 замещ. | 5 замещ. | N-Ar | имидазол |
|---|---|---|---|---|
| 9,01 | 10,1 | 127,6, 128,2, 128,6, 129,0 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 111,2, 111,9, 119,1, 130,8, 133,6, 148,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 120,2, 126,6, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,02 | 10,1 | 127,7, 128,1, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 113,2, 117,3, 120,4, 127,8, 129,1, 142,8 (6-CH, 2-C, 4-CH, 5-CH, 3-CH, 1-C) | 120,0, 126,7, 161,9 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,03 | 10,1 | 127,8, 128,1, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 113,8 (д, $J^F$ = 7,6 Гц), 115,5 (д, $J^F$ = 23 Гц), 143,8, 158,7 (2,6-CH, 3,5-CH, 1-C, 4-C) | 120,0, 126,7, 161,7 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,04 | 10,1 | 127,7, 128,1, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 114,1, 122,9, 128,8, 146,3 (2,6-CH, 4-C, 3,5-CH, 1-C) | 120,0, 126,7, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,05 | 10,1 | 121,3, 128,0, 129,9, 130,7, 130,9, 131,3 (3-C, 1-C, 6-CH, 4-CH, 2-CH, 5-CH) | 111,2, 111,9, 119,3, 130,8, 133,7, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,7, 125,0, 162,1 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,06 | 10,1 | 120,8, 126,8, 130,9, 131,6 (4-C, 1-C, 2,6-CH, 3,5-CH) | 111,2, 111,9, 119,3, 130,8, 133,7, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,6, 125,4, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,07 | 10,1 | 127,6, 128,0, 128,5, 129,6, 130,5, 133,2 (6-CH, 4-CH, 5-CH, 2-CH, 1-C, 3-C) | 111,2, 111,9, 119,3, 130,8, 133,7, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,3, 125,1, 162,1 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,08 | 10,1 | 126,5, 128,7, 130,7, 132,9 (4-C, 2,6-C, 3,5-C, 1-C) | 111,2, 111,9, 119,3, 130,8, 133,7, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 120,7, 125,4, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,09 | 10,0 | 55,2 ($CH_3O$); 114,1, 119,3, 130,5, 159,2 (2,6-CH, 1-C, 3,5-CH, 159,2 (4-C) | 111,1, 111,9, 119,0, 130,7, 133,6, 148,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 119,8, 126,5, 161,4 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,10 | 126,7, 127,7, 128,9, 129,0 (2,6-CH, 4-CH, 1-C, 3,5-CH) | 9,2 | 111,3, 112,1, 119,7, 130,0, 133,8, 148,8 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 122,0, 124,0, 162,2 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,11 | 19,3, 20,2, 21,6, 21,8 (7-$CH_2$, 4-$CH_2$, 5-$CH_2$, 6-$CH_2$) | | 111,2, 112,1, 119,5, 130,9, 133,7, 149,2 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 120,9, 125,0, 161,1 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,12 | 10,1 | 127,9, 128,0, 128,5, 128,6 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 112,5, 119,4, 129,1, 147,3 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-CH, 1-C) | 119,9, 126,8, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,13 | 10,1 | 127,9, 128,0, 128,4, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 18,5 (4-Me), 19,8 (3-Me), 110,0, 114,1, 126,8, 129,9, 136,5, 145,4 (6-CH, 2-CH, 4-C, 5-CH, 3-C, 1-C) | 119,7, 127,0, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,14 | 10,1 | 127,3, 128,2, 128,6, 129,0 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 111,5, 114,8, 122,0, 122,1, 131,1, 149,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 3-C, 5-CH, 1-C) | 120,2, 126,6, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,15 | 10,1 | 127,7, 128,1, 128,6, 129,0 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 18,6 (4-Me), 111,6, 112,6, 126,6, 131,6, 133,5, 146,7 (6-CH, 2-CH, 4-C, 5-CH, 3-C, 1-C) | 120,1, 125,7, 161,7 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,16 | 10,1 | 127,4, 128,3, 128,7, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 106,3, 114,1, 118,7, 130,6, 148,5, 148,7 (2-CH, 4-CH, 6-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 120,4, 126,5, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,17 | 10,1 | 127,9, 128,0, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 112,5, 115,8, 119,8, 131,0, 132,3, 143,9 (6-CH, 2-CH, 4-C, 5-CH, 3-C, 1-C) | 120,3, 126,3, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,18 | 10,6 | 127,9, 128,0, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 99,2 (д, $J^F$ = 20 Гц, 2-CH), 105,9 (д, $J^F$ = 20 Гц, 4-CH), 108,5 (6-CH), 130,8 (д, $J^F$ = 10 Гц, 5-CH), 149,4 (д, $J^F$ = 10 Гц, 1-C), 165, 6 (3-C) | 116,2, 127,6, 160,8 (4-C, 5-C, 2-C) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 9,19 | 10,1 | 128,2, 128,6, 128,7, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 21,3 (3-Me) 109,6, 113,1, 120,3, 128,9, 138,1, 147,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 119,8, 126,9, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,20 | 9,2 | 7,8 | 111,1, 111,9, 119,1, 130,9, 133,8, 149,1 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 117,7, 122,2, 160,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,21 | 9,1 | 7,9 | 112,5, 119,8, 129,1, 147,5 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-CH, 1-C) | 117,5, 122,4, 160,7 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,22 | 9,13 | 7,9 | 21,3 (3-Me), 109,7, 113,0, 120,7, 129,0, 138,3, 147,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 117,3, 122,4, 160,7 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,23 | 21,8 (2 x $CH_3$), 24,1 (CH) | 128,3, 128,5, 129,5, 129,7 (4-CH, 2,6-CH, 1-C, 3,5-CH) | 21,3 (3-Me) 109,5, 113,2, 120,3, 128,8, 138,0, 147,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 125,7, 127,9, 162,2 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,24 | 13,7 ($CH_3$), 17,6 ($CH_2$) | 127,6, 128,4, 128,6, 129,3 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 111,1, 111,9, 119,1, 130,8, 133,6, 148,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 125,8, 126,3, 162,1 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,25 | 13,8 ($CH_3$), 17,6 ($CH_2$) | 127,9, 128,2, 128,5, 129,3 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 21,3 (3-Me), 109,6, 113,1, 120,3, 128,9, 138,1, 147,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 125,5, 126,5, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,26 | 126,5, 128,0, 129,3, 130,4 (2,6-CH, 4-CH, 1-C, 3,5-CH) | 127,8, 128,0, 128,5, 128,8 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 111,2, 112,1, 119,3, 130,8, 133,6, 148,8 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 123,3, 126,3, 162,9 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,27 | 51,2 ($CH_3$), 164,6 (C=O) | 11,3 | 111,0, 111,7, 118,8, 130,2, 134,0, 148,6 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 115,7, 133,0, 158,0 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,28 | 164,7 (C=O) | 11,4 | 111,4, 112,2, 119,1, 130,6, 134,0, 149,2 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 116,8, 133,5, 159,2 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,29 | 17,5 | 51,5 ($CH_3$), 170,6 (C=O) | 111,3, 111,9, 119,5, 131,0, 133,9, 149,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 119,4, 125,1, 162,6 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,30 | 10,2 | 128,0, 128,4, 128,5, 129,1 (4-CH, 1-C, 2,6-CH, 3,5-CH) | 21,2 (3,5 Me) 110,3, 121,4, 137,9, 147,4 (2,6-CH, 3,5-C, 4-CH, 1-C) | 119,7, 126,9, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,31 | 10,1 | 127,8, 128,0, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH) | 54,9 (3MeO) 98,8, 104,6, 105,3, 129,9, 148,8, 160,2 (2-CH, 6-CH, 4-CH, 5-CH, 1-C, 3-C) | 119,9, 126,8, 161,9 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,32 | 10,1 | 111,8, 118,6, 128,9, 129,9, 131,7, 132,2, 133,6 (3-C, CN, 1-C, 5-CH, 4-CH, 2-CH, 6-CH) | 111,2, 112,0, 119,4, 130,9, 133,7, 148,6 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,8, 124,6, 162,3 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,33 | 10,1 | 111,7, 118,7, 129,2, 129,9, 131,6, 132,3, 133,6 (3-C, CN, 1-C, 5-CH, 4-CH, 2-CH, 6-CH) | 21,3 (3-Me) 109,7, 113,2, 120,6, 128,9, 138,3, 147,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,5, 124,8, 162,4 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,34 | 10,0 | 52,3 (MeO), 166,0 (CO) 127,2, 128,7, 129,2, 129,6, 130,7, 133,6 (1-C, 4-CH, 5-CH, 2-CH, 6-CH, 3-C) | 111,2, 112,0, 119,2, 130,8, 133,6, 148,8 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,0, 125,8, 162,1 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,35 | 10,0 | 52,3 (MeO), 166,0 (CO) 127,2, 128,7, 129,1, 129,5, 131,3, 133,7 (1-C, 4-CH, 5-CH, 2-CH, 6-CH, 3-C) | 21,1 (3-Me) 109,7, 113,2, 120,5, 128,9, 138,5, 147,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,0, 127,8, 162,2 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,36 | 10,1 | 167,1 ($CO_2H$) 128,0, 128,6, 128,9, 129,7, 131,3, 133,3 (4-CH, 1-C, 5-CH, 2-CH, 3-C, 6-CH) | 111,2, 112,1, 119,3, 130,8, 133,6, 148,8 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 120,9, 125,7, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,37 | 10,1 | 167,1 ($CO_2H$) 128,2, 128,9, 129,4, 129,7, 131,2, 133,3 (4-CH, 1-C, 5-CH, 2-CH, 3-C, 6-CH) | 21,1 (3-Me) 109,7, 113,3, 120,5, 128,9, 138,1, 147,3 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,0, 126,0, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C) |
| 9,38 | 10,1 | 165,9($CONH_2$) 128,6, 129,2, 129,6, 130,8, 131,4, 133,5 (1-C, 4-CH, 2-CH, 5-CH, 3-C, 6-CH) | 111,2, 112,0, 119,2, 130,7, 133,6, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 121,8, 126,3, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C) |

Таблица 5: $^1$H-ЯМР N-аминоимидазолов **13** (ДМСО-d6):

| | 4 замещ. | 5 замещ. | N-Ar | 2-H | 1-NNH |
|---|---|---|---|---|---|
| 13,01 | 2,35 (3H, с) | 7,42 - 7,49 (5H, м) | 6,52 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 6-H), 6,62 (1H, с, 2-H), 6,86 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,17 (1H, дд, $J^1$ = 8 Гц, $J^2$ = 8,2 Гц, 5-H) | 7,51 | 9,45 |
| 13,02 | 2,21 (3H, с) | 7,31 - 7,55 (4H, м) | 6,30 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,77 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,14 (1H, дд, $J^1$ = 8,1 Гц, $J^2$ = 8,3 Гц, 5-H) | 7,81 | 9,65 |
| 13,03 | 2,23 (3H, с) | 7,31 - 7,43 (4H, м) | 6,30 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,76 (1H, д, $J$ = 8,1 Гц, 4-H), 7,14 (1H, дд, $J^1$ = 8 Гц, $J^2$= 8,2 Гц, 5-H) | 7,82 | 9,66 |
| 13,04 | 1,69 (4H, м, 5,6-$CH_2CH_2$), 2,25 (2H, м, $CH_2$), 2,48 (2H, м, 7- $CH_2$) | | 6,35 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,83 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,22 (1H, дд, $J^1$ = 8 Гц, $J^2$ = 8,4 Гц, 5-H) | 7,55 | 9,49 |
| 13,05 | 2,22 (3H, с) | 7,28 - 7,37 (5H, м) | 6,33 (2H, д, $J$ = 8,2 Гц, 2,6-H), 6,72 (1H, т, $J$ = 7,3 Гц, 4-H), 7,11 (2H, дд, $J^1$ = 7,3, $J^2$ = 8,2 Гц, 3,5H) | 7,72 | 9,36 |
| 13,06 | 1,89 (3H, с) | 2,06 (3H, с) | 6,36 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 2,6-H), 6,81 (т, $J$ = 7,3 Гц, 4-H), 7,19 (дд, $J^1$ = 7,3, $J^2$ = 8,2 Гц) | 7,52 | 9,14 |
| 13,07 | 1,91(3H, с) | 2,07 (3H, с) | 6,35 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,86 (1H, д, $J$ = 8,1 Гц, 4-H), 7,22 (1H, дд, $J^1$ = 8 Гц, $J^2$ = 8,4 Гц, 5-H) | 7,56 | 9,43 |
| 13,08 | 1,89(3H,с) | 2,06 (3H, с) | 2,48 (3H, с, 3-Me) 6,15 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 6-H), 6,23 (1H, с, 2-H), 6,62 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 4-H), 7,06 (1H, (т), $J$ ~ 8,2 Гц, 5-H) | 7,50 | 9,06 |
| 13,09 | 2,13 (3H, с) | 7,30 -7,33 (5H, м) | 2,22 (3H, с, 3-Me) 6,17 (2H, м, 2-H, 6-H), 6,57 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 4-H), 6,99 (1H, (т), $J$ ~ 8,2 Гц, 5-H) | 7,71 | 9,27 |
| 13,10 | 2,21 (3H, с) | 7,28 - 7,37 (5H, м) | 6,32 - 6,36, 6,91 ~ 7,00 (AA'BB') | 7,74 | 9,31 |
| 13,11 | 1,17(3H, т, $J$ = 7,6 Гц),2,49 (2H, кв., $J$ = 7,6 Гц) | 7,25 - 7,34 (5H, м) | 2,13 (3H,с, Me) 6,09 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 6-H), 6,19 (1H, с, 2-H), 6,52 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 4-H), 7,02 (1H, (т), $J$ ~ 8,0 Гц, 5-H) | 7,69 | 9,21 |
| 13,12 | 2,39 (3H, с) | 3,78 (3H, С) | 6,35 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,86 (1H, д, $J$ = 8,1 Гц, 4-H), 7,22 (1H, дд, $J^1$ = 8 Гц, $J^2$= 8,4 Гц, 5-H) | 7,95 | 9,19 |
| 13,13 | 2,21 (3H, с) | 7,32 -7,36 (5H, м) | 2,09 (6H, с, 2 x $CH_3$), 5,98 (2H, с, 2,6-H), 6,38 (1H, с, 4-H) | 7,66 | 9,25 |
| 13,14 | 2,22 (3H, с) | 7,28 - 7,38 (5H, м) | 3,62 (3H, с, 3-MeO) 5,88 (1H, с, 2-H), 5,95 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 6-H), 6,34 (1H, д, $J$ = 8,2 Гц, 4-H), 7,02 (1H, (т), $J$ ~ 8,2 Гц, 5-H) | 7,73 | 9,35 |
| 13,15 | 2,24 (3H, с) | 7,57 (1H, (т) $J$ ~ 7,6 Гц, 5-H), 7,72 (3H, м, 2,4,6-H) | 6,32 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,78 (1H, д, $J$ = 7,6 Гц, 4-H), 7,12 (1H, дд, $J^1$ = 7,6 Гц, $J^2$ = 8,4 Гц, 5-H) | 7,86 | 9,72 |
| 13,16 | 2,18 (3H,с) | 7,55 (1H, (т) $J$ ~ 7,6 Гц, 5-H), 7,71 (2H, м, 4,6-H), 7,79 (1H, с, 2-H) | 2,13 (3H, с, Me) 6,11 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 6-H), 6,20 (1H, с, 2-H), 6,53 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 4-H), 7,00 (1H, (т), $J$ ~ 8,0 Гц, 5-H) | 7,84 | 9,32 |
| 13,17 | 2,29 (3H, с) | 7,42 (м, 4H), 7,90 (2H, м) | 6,36 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,72 (1H, д, $J$ = 7,8 Гц, 4-H), 7,04 (1H, дд, $J^1$ = 7,8 Гц, $J^2$ = 8,4 Гц, 5-H) | 7,88 | 10,11 |
| 13,18 | 2,29 (3H, с) | 7,50 (м, 4H), 7,84 (2H, м) | 2,12 (3H,с, Me) 6,24 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 6-H), 6,27 (1H, с, 2-H), 6,42 (1H, д, $J$ = 8,0 Гц, 4-H), 7,00 (1H, (т), $J$ ~ 8,0 Гц, 5-H) | 8,00 | 9,94 |
| 13,19 | 2,24 | 12,61 (1H, с, ушир., COOH), 7,51 (1H, (т), $J$ ~ 7,8 Гц, 5-H), 7,60 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 6-H, 7,82 (1H, д, $J$ = 7,6 Гц, 4-H), 7,86 (1H, с, 2-H) | 6,30 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,76 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,12 (1H, дд, $J^1$ = 8,2 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 7,92 | 9,69 |
| 13,20 | 2,24 (3H, с) | 12,73 (1H, с, ушир., COOH) 7,53 (1H, (т), $J$ ~ 7,8 Гц, 5-H), 7,64 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 6-H, 7,83 (1H, д, $J$ = 7,6 Гц, 4-H), 7,87 (1H, с, 2-H) | 6,32 (2H, м, 6-H, 2-H), 6,75 (1H, д, $J$ = 8 Гц, 4-H), 7,14 (1H, дд, $J^1$ = 8,2 Гц, $J^2$ = 8 Гц, 5-H) | 7,93 | 9,68 |

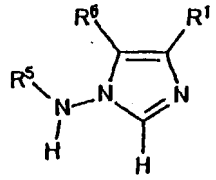
* определение J основывалось на допущении AB квартета [E. D. Becker в: «High Resolution NMR, Theory and Chemical Application», Academic Press, New York, 1969, 169].

Таблица 6: $^{13}C$-ЯМР N-аминоимидазолов **13** (ДМСО-d6)

| | 4 замещ. | 5 замещ. | N-Ar | Имидазол |
|---|---|---|---|---|
| 13,01 | 10,5 | 127,3, 128,9, 129,8, 129,9 (4-C, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C) | 111,3, 112,3, 120,9, 131,1, 134,0, 147,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 125,0, 131,2, 136,4 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,02 | 13,2 | 121,8, 128,0, 130,4, 130,7, 131,2, 131,3 (3-C, 6-CH, 4-CH, 2-CH, 5-CH, 1-C) | 110,4, 111,2, 119,7, 131,2, 134,0, 149,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 126,0, 134,5, 137,9 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,03 | 14,2 | 127,5, 127,6, 128,4, 130,5, 130,9, 134,6 (6-CH, 4-CH, 5-CH, 3-CH, 1-C, 3-C) | 110,5, 111,2, 119,7, 131,3, 134,1, 149,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 126,1, 133,3, 137,9 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,04 | 19,4, 22,3, 23,1, 24,2 ($7\text{-}CH_2$, $4\text{-}CH_2$, $5\text{-}CH_2$, $6\text{-}CH_2$) | | 110,9, 111,7, 119,9, 131,3, 134,1, 149,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 125,6, 134,8, 135,7 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,05 | 14,3 | 127,5, 128,5, 129,0, 132,0 (4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C) | 111,7, 119,9, 129,4, 148,4 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-CH, 1-C) | 127,8, 133,4, 137,5 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,06 | 13,1 | 7,3 | 112,1, 120,2, 129,5, 148,4 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-CH, 1-C) | 122,8, 131,5, 135,6 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,07 | 13,2 | 7,2 | 110,8, 111,4, 119,8, 131,3, 134,1, 149,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 122,6, 130,9, 135,5 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,08 | 13,2 | 7,3 | 21,3 (3-Me) 109,4, 112,6, 121,1, 129,4, 138,7, 148,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 122,8, 131,4, 135,6 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,09 | 14,22 | 127,5, 128,5, 129,1, 129,8 (4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C) | 21,2 (3-Me) 109,0, 112,3, 120,8, 129,3, 138,7, 148,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 126,2, 133,3, 137,5 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,10 | 14,2 | 127,5, 128,4 129,0, 133,5 (4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C) | 113,1 (д, $J^F$ = 7,6 Гц, 115,8 (д, $J^F$ = 23 Гц), 154,2, 158,8 (2,6-CH, 3,5-CH, 1-C, 4-C) | 128,7, 137,4, 144,8 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,11 | 14,31 ($CH_3$) 20,8 ($CH_2$) | 127,5, 128,4, 129,2, 129,2 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C) | 21,2(3-Me) 108,9, 112,2, 120,7, 129,3, 138,8, 148,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 127,4, 129,3, 137,5 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,12 | 21,0 | 59,7 ($CH_3O$), 158,9 (CO) | 110,8, 111,4, 119,8, 131,3, 134,1, 149,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 112,3, 141,9, 146,4 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,13 | 12,4 | 125,6, 126,7, 127,2, 127,4 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C) | 19,3 (3,5 Me), 107,8, 119,9, 136,6, 146,7 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-C, 1-C) | 126,0, 131,3, 135,6 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,14 | 14,2 | 127,5, 128,5, 129,0, 129,1 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C) | 54,9 (OMe) 97,9, 104,4, 105,2, 130,3, 149,8, 160,5 (2-CH, 6-CH, 4-CH, 5-CH, 1-C, 3-C) | 127,8, 133,3, 137,5 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,15 | 14,1 | 11 8,7 (CN) 111,8, 129,9, 130,2, 131,2, 132,1, 133,6 (3-C, 5-CH, 1-C, 4-CH, 2-CH, 6-CH) | 110,5, 111,3, 119,8, 131,2, 134,0, 149,3 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 125,6, 135,0, 138,2 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,16 | 14,2 | 118,7 (CN) 111,7, 129,8, 130,5, 131,0, 132,1, 133,6 (3-C, 5-CH, 1-C, 4-CH, 2-CH, 6-CH) | 21,2 (3-Me) 109,1, 112,4, 121,1, 129,3, 138,8, 148,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 125,9, 134,7, 138,3 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,17 | 10,1 | 167,2 ($CONH_2$) 128,9, 128,9, 130,2, 130,6, 131,2, 133,5 (1-C, 4-CH, 2-CH, 5-CH, 3-C, 6-CH) | 111,5, 112,4, 120,4, 131,2, 134,0, 147,3 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 124,9, 126,1, 146,9 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,18 | 12,3 | 165,9 ($CONH_2$) 128,9, 128,9, 130,2, 130,6, 131,2, 133,5 (1-C, 4-CH, 2-CH, 5-CH, 3-C, 6-CH) | 21,3 (3-Me) 108,2, 11,6, 119,4, 129,3, 138,8, 148,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 124,9, 126,4, 145,8 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,19 | 14,0 | 52,3 (MeO), 166,0 (CO) 127,2, 128,7, 129,2, 129,6, 130,7, 133,6 (1-C, 4-CH, 5-CH, 2-CH, 6-CH, 3-C) | 111,9, 111,3, 119,3, 131,0, 133,6, 149,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 126,7, 129,8, 138,7 (5-C, 4-C, 2-CH) |
| 13,20 | 14,0 | 167,2 ($CO_2H$), 128,5, 128,9, 129,0, 129,8, 131,3, 133,3 (4-CH, 1-C, 5-CH, 2-CH, 3-C, 6-CH) | 110,5, 111,2, 119,7, 131,2, 134,0, 149,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) | 127,0, 129,7, 138,5 (5-C, 4-C, 2-CH) |

Таблица 2. Примеры N-аминоимидазолов (13), полученных в соответствии с общим способом, представленным на схеме 3

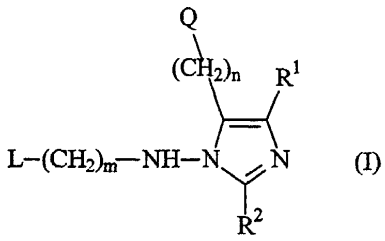
| | $R^6$ | $R^1$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|
| 13,01 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,02 | $3\text{-}BrC_6H_4$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,03 | $3\text{-}ClC_6H_4$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,04 | $-(CH_2)_4-$ | | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,05 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | $C_6H_5$ |
| 13,06 | $CH_3$ | $CH_3$ | $C_6H_5$ |
| 13,07 | $CH_3$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,08 | $CH_3$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,09 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | $3\text{-}CH_3C_6H_4$ |
| 13,10 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | $4\text{-}FC_6H_4$ |
| 13,11 | $C_6H_5$ | $CH_3CH_2$ | $3\text{-}CH_3C_6H_4$ |
| 13,12 | $CH_3OCO$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,13 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | $3\text{-}CH_3\text{-}5\text{-}CH_3C_6H_3$ |
| 13,14 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | $3\text{-}CH_3OC_6H_4$ |
| 13,15 | $3\text{-}CNC_6H_4$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,16 | $3\text{-}CNC_6H_4$ | $CH_3$ | $3\text{-}MeC_6H_4$ |
| 13,17 | $3\text{-}NH_2COC_6H_4$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,18 | $3\text{-}NH_2COC_6H_4$ | $CH_3$ | $3\text{-}MeC_6H_4$ |
| 13,19 | $3\text{-}MeOCOC_6H_4$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |
| 13,20 | $3\text{-}HOCOC_6H_4$ | $CH_3$ | $3\text{-}ClC_6H_4$ |



13

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное N-аминоимидазола или N-аминоимидазолтиона, его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изомер, сложный эфир или гликозилированный продукт, представленное общей формулой (I)



(I)

где m равно нулю или 1;

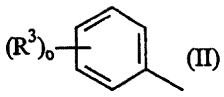
n равно нулю или 1;

$R^1$ выбран из водорода, метила, этила, пропила или изопропила;

$R^2$ выбран из водорода, -SH и -S-алкил;

Q выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, фениламинокарбонила, алкилоксикарбонила или фенила;

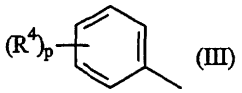
где алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и фенил представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



(II)

где o равно 0, 1 или 2, и каждый $R^3$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила;

L выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила или замещенного или незамещенного фенильного кольца, представленного общей формулой (III)



(III)

где p равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила;

при условии, что соединение (I) не выбрано из

1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(2-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(4-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(фениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(4-нитрофениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(4-метилфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1- (4-метилоксифениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

1-(бензиламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

4-метил-5-фенил-1-фениламино-1H-имидазола;

4-метил-5-фенил-1-(4-нитрофенил)амино-1H-имидазола;

4-метил-5-фенил-1-(4-хлорфенил)амино-1H-имидазола;

4-метил-5-фенил-1-(4-метилфенил)амино-1H-имидазола;

4-метил-5-фенил-1-(4-метилоксифенил)амино-1H-имидазола;

2,3-дигидро-1-(1-нафтиламино)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона;

2,3-дигидро-4-5-метил-5-(3-бромфенил)-1-(1-нафтиламино)-1H-имидазол-2-тиона;

2,3-дигидро-1-(1-нафтиламино)-4-метил-5-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-2-тиона;

S-(β-D-гликозил)-2,3-дигидро-1-(1-нафтиламино)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тиона; или

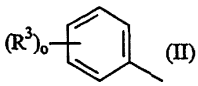
S-(β-D-гликозил)-5-(3-хлорфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1H-имидазол-2-тиона.

2. Соединение по п.1, где m равно нулю.

3. Соединение по п.1, где n равно нулю.

4. Соединение по п.1, где оба m и n равны нулю.

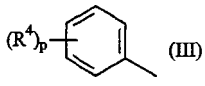
5. Соединение по п.1, где Q представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



(II)

где o равно 1 или 2, и $R^3$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила.

6. Соединение по п.1, где L представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (III)



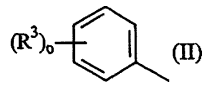
(III)

где p равно 1 или 2, и $R^4$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила.

7. Соединение по п.1,

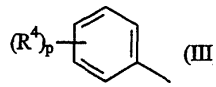
где m и n равны нулю;

Q представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



где о равно 1 или 2, и $R^3$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила;

L представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (III)



где р равно 1 или 2, и $R^4$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила.

8. Соединение по любому из пп.1-7, выбранное из следующей группы, включающей

2,3-дигидро-1-(4-фторфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

5-(3-бромфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

5-(4-бромфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

5-(3-хлорфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

5-(4-хлорфенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-1-(3-хлорфениламино)-5-(4-метоксифенил)-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-5-метил-4-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-1-(3,4-диметилфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-бромфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

1- (3-хлор-4-метилфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(2,5-дихлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-4-метил-1-(3-нитрофениламино)-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-1-(3-фторфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-4-метил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-4-изопропил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-этил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-4-этил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-5-метоксикарбонил-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-5-гидроксикарбонил-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-1-(3,5-диметилфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-метоксифениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-хлорфениламино)-5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-4-метил-1-(3-метилфениламино)-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-5-(3-метоксикарбонилфенил)-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-4-метил-1-(3-метилфениламино)-5-(3-метоксикарбонилфенил)-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-5-(3-гидроксикарбонилфенил)-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-5-(3-гидроксикарбонилфенил)-4-метил-1-(3-метилфениламино)-1Н-имидазол-2-тион;

5-(3-карбоксиламидофенил)-1-(3-хлорфениламино)-2,3-дигидро-4-метил-1Н-имидазол-2-тион;

1-(3-хлорфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол;

5-(3-бромфенил)-1-(3-хлорфениламино)-4-метил-1Н-имидазол;

5-(3-хлорфенил)-1-(3-хлорфениламино)-4-метил-1Н-имидазол;

1-(3-хлорфениламино)-4,5-диметил-1Н-имидазол;

4-метил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1Н-имидазол;

1-(4-фторфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол;

4-этил-1-(3-метилфениламино)-5-фенил-1Н-имидазол;

1-(3-хлорфениламино)-5-метоксикарбонил-4-метил-1Н-имидазол;

1-(3,5-диметилфениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол;

1-(3-метоксифениламино)-4-метил-5-фенил-1Н-имидазол;

1-(3-хлорфениламино)-5-(3-цианофенил)-4-метил-1Н-имидазол;

5-(3-цианофенил)-4-метил-1-(3-метилфениламино)-1Н-имидазол;

5-(3-карбоксамидофенил)-1-(3-хлорфениламино)-4-метил-1Н-имидазол;

5-(3-карбоксамидофенил)-4-метил-1-(3-метилфениламино)-1Н-имидазол;

1-(3-хлорфениламино)-5-(3-метоксикарбонилфенил)-4-метил-1Н-имидазол;

1-(3-хлорфениламино)-5-(3-гидроксикарбонилфенил)-4-метил-1Н-имидазол;

2,3-дигидро-1- (1-нафтиламино)-4-метил-5-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-1-(1-нафтиламино)-4-метил-5-фенил-1H-имидазол-2-тион;

2,3-дигидро-4-5-метил-5-(3-бромфенил)-1-(1-нафтиламино)-2-тион; или

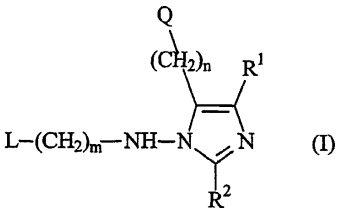
его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

9. Способ получения производного, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изомера, сложного эфира или продукта гликозилирования по любому из пп.1-8, где $R^2$ представляет собой -SH, включающий стадии взаимодействия α-галогенкетона формулы Q- $(CH_2)_n$-CO-$CHR_1X$, где Q, $R_1$ и n такие, как определено в формуле (I), и X представляет собой атом галогена, сначала с щелочным тиоцианатом и затем с производным гидразина формулы L-$(CH_2)_m$-$NHNH_2$.

10. Способ получения производного формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изомера, сложного эфира, продукта гликозилирования по любому из пп.1-8, где $R^2$ представляет собой водород, включающий стадии взаимодействия α-галогенкетона формулы Q-$(CH_2)_n$-CO-$CHR_1X$, где Q, $R_1$ и n такие, как определено в формуле (I) , и X представляет собой атом галогена, сначала с щелочным тиоцианатом и затем с производным гидразина формулы L-$(CH_2)_m$-$NHNH_2$, с последующим окислительным восстановлением производного N-аминоимидазолтиона.

11. Способ по п.9 получения производного формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изомера, сложного эфира, продукта гликозилирования, который дополнительно включает в себя взаимодействие производного N-аминоимидазолтиона с агентом алкилирования или гликозилирования.

12. Применение производного N-аминоимидазола или N-аминоимидазолтиона, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изомера, сложного эфира или продукта гликозилирования, представленного общей формулой (I)



(I)

где m равно нулю или 1;

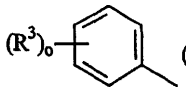
n равно нулю или 1;

$R^1$ выбран из водорода, метила, этила, пропила или изопропила;

$R^2$ выбран из водорода, -SH и -S-алкила;

Q выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, фениламинокарбонила, алкилоксикарбонила или фенила;

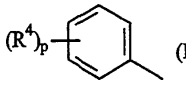
где алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и фенил представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



(II)

где o равно 1 или 2, и $R^3$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила; и

L выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила или замещенного или незамещенного фенильного кольца, представленного общей формулой (III)



(III)

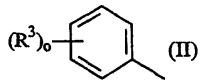
где p равно 1 или 2, и $R^4$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила, для получения лекарственного средства, обладающего противовирусной и/или противоопухолевой активностью.

13. Применение по п.12, где m равно нулю.

14. Применение по п.12, где n равно нулю.

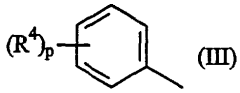
15. Применение по п.12, где оба m и n равны нулю.

16. Применение по п.12, где Q представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



где о равно 1 или 2, и $R^3$ выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила.

17. Применение по п.12, где L представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (III)

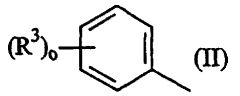


где p равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила.

18. Применение по п.12,

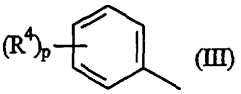
где m и n равны нулю;

Q представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



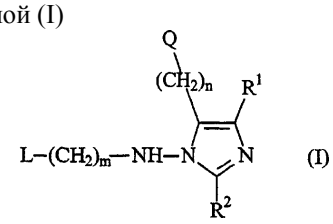
где о равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила;

L представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (III)



где p равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила.

19. Фармацевтическая композиция, обладающая противовирусной и/или противоопухолевой активностью, содержащая производное N-аминоимидазола или N-аминоимидазолтиона, его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изомер, сложный эфир, продукт гликозилирования или продукт алкилирования, представленное общей формулой (I)



где m равно нулю или 1;

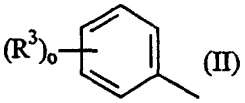
n равно нулю или 1;

$R^1$ выбран из водорода, метила, этила, пропила или изопропила;

$R^2$ выбран из водорода, -SH или -S-алкила;

Q выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, фениламинокарбонила, алкилоксикарбонила или фенила;

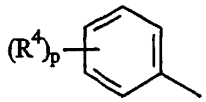
где алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и фенил представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



где о равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилокси-

карбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила; и

L выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила или замещенного или незамещенного фенильного кольца, представленного общей формулой (III)



(III)

где p равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила, в качестве активного компонента в смеси, по крайней мере, с фармацевтически приемлемым носителем.

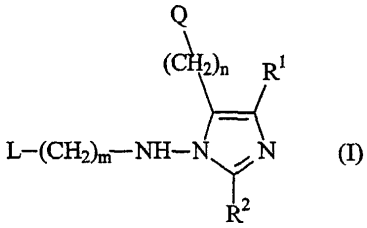
20. Фармацевтическая композиция по п.19, обладающая противовирусной активностью.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, обладающая активностью в отношении ВИЧ (вирус иммунодефицита человека).

22. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из пп.19-21, содержащая указанный активный компонент в концентрации от около 0,1 до около 100% по массе.

23. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из пп.19-21 в форме, выбранной из группы, включающей в себя порошки, суспензии, растворы, спреи, эмульсии, концентраты, гранулы, присыпки, аэрозоли, таблетки, пилюли, мази и кремы.

24. Применение производного N-аминоимидазола или N-аминоимидазолтиона, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изомера, сложного эфира, продукта гликозилирования, указанное производное представляет собой соединение, представленное общей формулой (I)



(I)

где m равно нулю или 1;

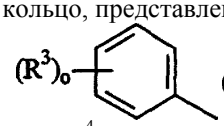
n равно нулю или 1;

$R^1$ выбран из водорода, метила, этила, пропила или изопропила;

$R^2$ выбран из водорода, -SH и -S-алкила;

Q выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, фениламинокарбонила, алкилоксикарбонила или фенила;

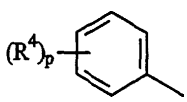
где алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и фенил представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



(II)

где o представляет собой 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила; и

L выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила или замещенного или незамещенного фенильного кольца, представленного общей формулой (III)



(III)

где p равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила, в качестве агента, обладающего противовирусной и/или противоопухолевой активностью.

25. Применение по п.24 в качестве агента, обладающего противовирусной активностью.

26. Применение по п.24 в качестве агента, обладающего противоопухолевой активностью.

27. Применение по п.24 или по п.25 в качестве агента, обладающего противовирусной активностью в отношении вируса иммунодефицита человека.

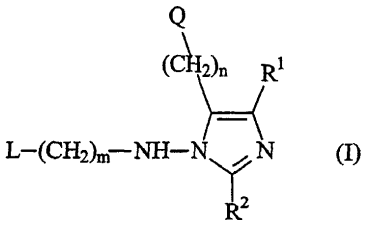
28. Применение по п.24 или по п.25 в качестве агента, ингибирующего пролиферацию вируса гепатита B, вируса гепатита C или флавивирусов.

29. Применение по п.25, где соединение формулы (I) используется в сочетании с одним или несколькими ингибиторами ретровирусных ферментов в соответствующих пропорциях, обеспечивающих синергетический эффект в отношении вирусной инфекции у млекопитающего.

30. Применение по п.29, где ингибитор ретровирусного фермента выбран из ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ненуклиозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ.

31. Противовирусная композиция, содержащая

(a) производное N-аминоимидазола или N-аминоимидазолтиона, его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изомер, сложный эфир или продукт гликозилирования, представленное общей формулой (I)



(I)

где m равно нулю или 1;

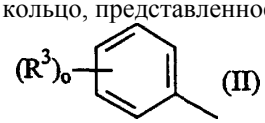
n равно нулю или 1;

$R^1$ выбран из водорода, метила, этила, пропила или изопропила;

$R^2$ выбран из водорода, -SH и -S-алкила;

Q выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, фениламинокарбонила, алкилоксикарбонила или фенила;

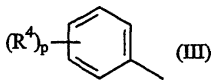
где алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и фенил представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (II)



(II)

где o равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила; и

L выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила или замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой (III)



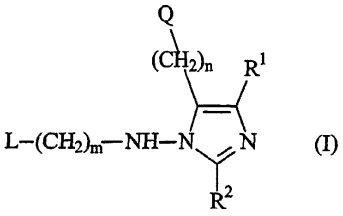
(III)

где p равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила, и

(b) один или несколько ингибиторов ретровирусных ферментов в качестве биологически активных веществ в соответствующих пропорциях, обеспечивающих синергетический эффект в отношении вирусной инфекции у млекопитающего, в виде комбинированного препарата для совместного, самостоятельного или последовательного использования в терапии ретровирусной инфекции.

32. Композиция по п.31, где ингибитор ретровирусного фермента выбран из ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ненуклиозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ.

33. Способ лечения вирусной инфекции у млекопитающего, заключающийся во введении млекопитающему, при необходимости такого лечения, терапевтически эффективного количества производного N-аминоимидазола или N-аминоимидазолтиона, его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изомера, сложного эфира или продукта гликозилирования, указанное производное является соединением, представленным общей формулой (I)



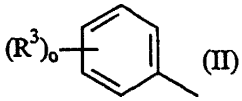
где m равно нулю или 1;

n равно нулю или 1;

$R^1$ выбран из водорода, метила, этила, пропила или изопропила;

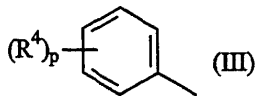
$R^2$ выбран из водорода, -SH и -S-алкила;

Q выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, фениламинокарбонила, алкилоксикарбонила или фенила; где алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и фенил представляет собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо, представленное общей формулой II



где o равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила; и

L выбран из 1-нафтила, 2-нафтила, бифенила, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиримидила, 4-пиримидила, 5-пиримидила, тиенила или замещенного или незамещенного фенильного кольца, представленного общей формулой III



где p равно 0, 1 или 2, и каждый $R^4$ независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, гидрокси, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, циано, нитро, карбоксила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, алкилоксикарбонила, метила, этила, пропила, изопропила или $C_{1-3}$ галогеналкила, где галогеналкил содержит от 1 до 4 атомов галогена, и алкил выбран из метила, этила, пропила или изопропила, в качестве активного компонента.

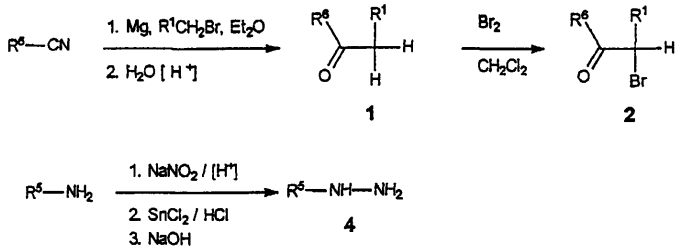
34. Способ лечения по п.33, дополнительно включающий введение млекопитающему одного или нескольких ингибиторов ретровирусных ферментов в соответствующих пропорциях, обеспечивающих синергетический эффект в отношении вирусной инфекции.

35. Способ лечения по п.33 или 34, где терапевтически эффективное количество соединения (I) представляет собой количество, ингибирующее ретровирусную репликацию.

36. Способ лечения по п.34, где ингибитор ретровирусного фермента выбран из ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ненуклиозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ.

37. Способ лечения по любому из пп.34-36, где соединение формулы (I) и ингибитор ретровирусного фермента вводят вместе, отдельно или последовательно.

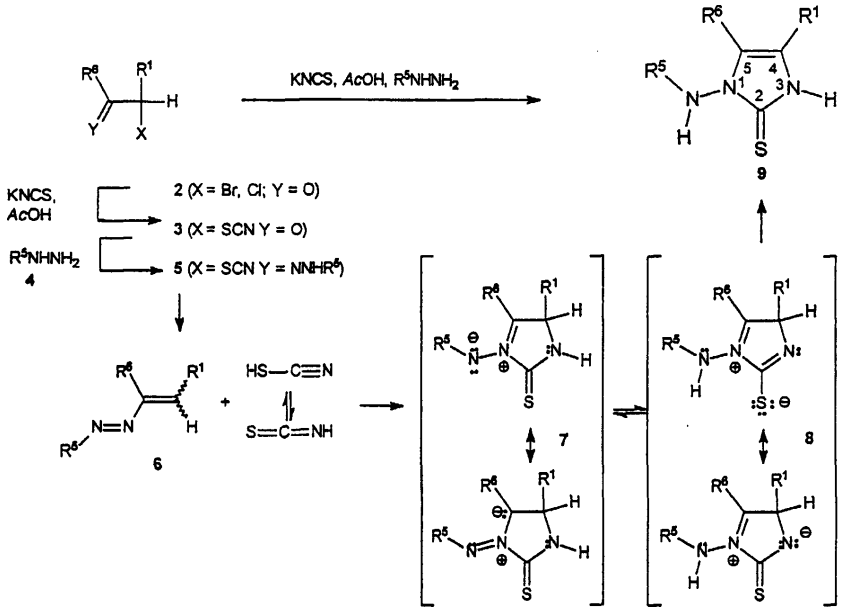
Схема 1




| | $R^6$ | $R^1$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|
| 1 | фенил, тиенил | метил, этил, изопропил | |
| 2 | фенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-метоксифенил, 3-CN-фенил, 3-метоксикарбонилфенил, метил, метоксикарбонил, тиенил | метил, фенил, метоксикарбонил | |
| 4 | | | 3,5-диметилфенил, 3-метоксифенил |

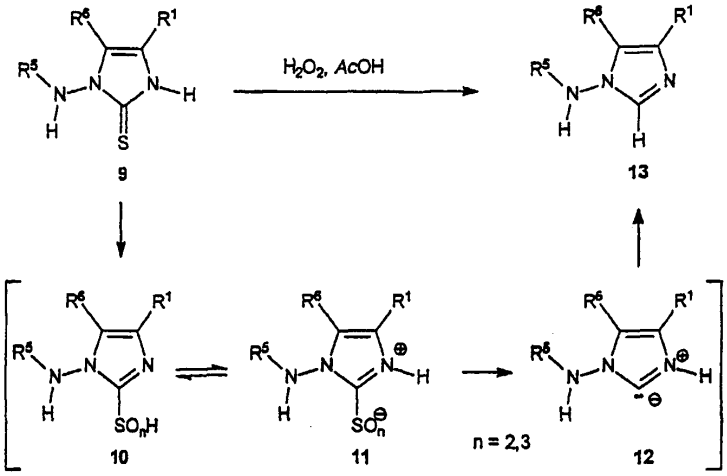
Фиг. 1

Схема 2



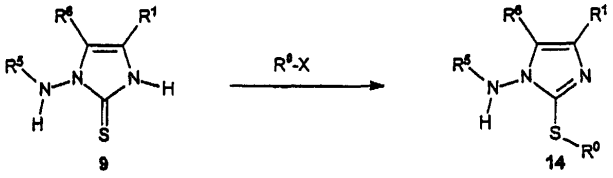

Фиг. 2

Схема 3




Фиг. 3

Схема 4




| | $R^6$ | $R^1$ | $R^5$ | $R^0$ |
|---|---|---|---|---|
| 14.01 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ | $CH_3$ |
| 14.02 | $C_6H_5$ | $CH_3$ | 3-$ClC_6H_4$ | $CH_2C_6H_5$ |

Фиг. 4