

(19) C2 (11) 82773 (13) UA

(98) вул. Мироносицька, 91, к. 20, м. Харків, 61023

(85) 2006-09-18

(74) Шевеля Микола Васильович, (UA)

(45) [2008-05-12]

(43) [2006-10-16]

(24) 2008-05-12

(22) 2005-02-15

(12) null

(21) a200610008

(46) 2008-05-12

(86) 2005-02-15 PCT/JP2005/002668

(30) 2004-041381 2004-02-18 JP 2004-278999 2004-09-27 JP

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУКИ 4-НІТРОІМІДАЗОЛУ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ 4-НИТРОИМИДАЗОЛА METHOD FOR PRODUCING 4-NITROIMIDAZOLE COMPOUND

(56) US 3341548 A, 12.09.1967 2 Suwinski J. et al.: "Nitroimidazoles . Part V. Chloronitroimidazoles from dinitroimidazoles. A r einvestigation" // Polish Journal of Chemistry. - 1982. - №56. - P. 1261-72 3

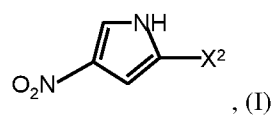
(71)

(72) JP Сінхама Коїті JP Синхама Коїти JP Shinhama Koichi

(73) JP ОЦУКА ФАРМАС'ЮТИКЕЛ КО., ЛТД. JP ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. JP OTSUKA PHARMACEUTICAL CO ., LTD

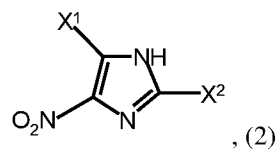
В изобретении предложен способ получения соединения 4-нитроимидазола,

представленного общей формулой (I):



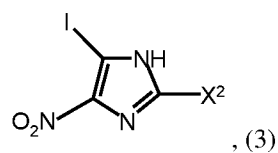
где X^2 - атом хлора или брома, который заключается в том, что йодируют соединение 4-

нитроимидазола общей формулы (2):



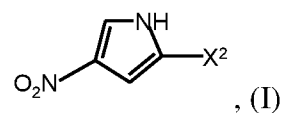
где X^1 и X^2 каждый - атом хлора или брома, после чего восстанавливают полученное

соединение 5-йод-4-нитроимидазола общей формулы (3):

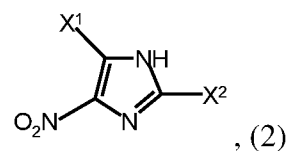


где X^2 имеет значения, приведенные выше.

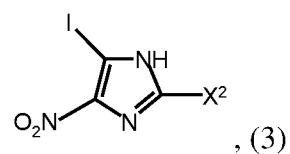
У винаході запропоновано спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу, представленої загальною формулою (I):



де X² - атом хлору або броду, який полягає у тому, що йодують сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (2):

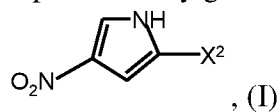


де X¹ та X² кожний - атом хлору або броду, після чого відновлюють одержану сполуку 5-йод-4-нітроімідазолу загальної формули (3):

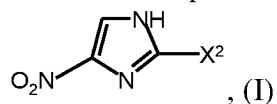


де X² має значення, наведені вище.

The present invention provides a method for producing a 4-nitroimidazole compound represented by general formula (1) at high yield and at high purity by a safe method causing few dangers such as explosion. The production method of the present invention comprises iodinating a 4-nitroimidazole compound represented by general formula (2); wherein each of X^1 and X^2 represents chlorine atom or bromine atom, and then reducing the obtained 5-iodo-4-nitroimidazole compound represented by general formula (3): wherein X^2 is the same as defined above.

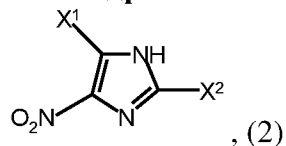


1. Спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу, представлені загальною формулою (I):

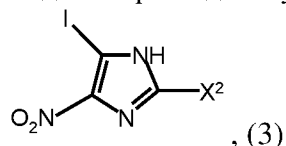


де X² - атом хлору або броду,

який **відрізняється** тим, що йодують сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (2):



де X¹ та X² кожний - атом хлору або броду, після чого відновлюють одержану сполуку 5-йод-4-нітроімідазолу загальної формули (3):



де X² має значення, наведені вище.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як йодуючий агент використовують молекулу галогену, йодистоводневу кислоту або сіль металу йодистоводневої кислоти.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що сіллю металу йодистоводневої кислоти є йодид натрію, йодид калію, йодид літію, йодид цинку, йодид магнію або йодид алюмінію.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що йодуючий агент беруть у молярному співвідношенні до сполуки (2) від 1,5 : 1 до 15 : 1, причому йодувальним агентом слугує йодид натрію.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у присутності міжфазного каталізатора.

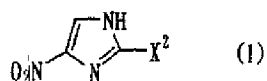
6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що міжфазний каталізатор беруть у молярному співвідношенні до сполуки (2) від 0,01 : 1 до 1 : 1, причому міжфазним каталізатором є четвeртинна сіль амонію, сіль фосфонію або сіль піридинію.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що відновником є відновлювальний агент гідрогенування, причому відновник беруть у молярному співвідношенні до сполуки (3) від 1 : 1 до 10 : 1.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що відновником є каталітичний відновлювальний агент гідрогенування, причому відновник беруть у масовому співвідношенні до сполуки (3) від 0,1 мас. % до 40 мас. %.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у присутності триетиламіну, триметиламіну або N-етилдіізопропіламіну.

Цей винахід стосується способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу.
Сполука 4-нітроімідазолу, представлена наступною загальною формулою(i):



де X^2 - атом хлору або броду, придатна як синтетична проміжна сполука для одержання різних фармацевтичних та сільськогосподарських хімікатів, зокрема, для одержання протитуберкульозних ліків.

Наприклад, способи, представлені наступними Схемами реакції 1 та 2, були відомі для одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (1) [Jerzy Suwinski, Ewa Salwinska, Jan Watras, and Maria Widel, Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272 (1982)].

Схема реакції-1

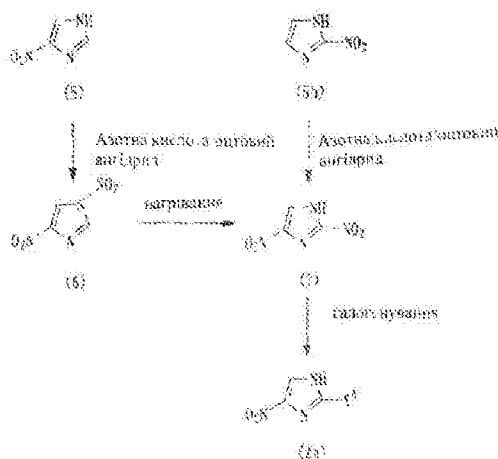
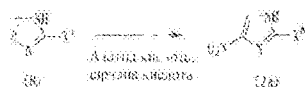


Схема реакції-2



де X^A - атом галогену.

Однак ці способи мають різні недоліки, отже, не є придатними для промислового виробництва.

Наприклад, у способі за Схемою реакції 1 проміжні сполуки (6) та (7) нестабільні, отже, можуть вибухнути при падінні або терті. Крім того, температура, застосована у цьому способі при одержанні сполуки (7) із сполуки (6) шляхом нагрівання (приблизно 130°C), перевищує TNR (максимально припустиму температуру безпечного поводження з речовиною у хімічній апаратурі, яка у даному випадку знаходиться у межах від 60°C до 70°C) сполуки (6). Отже, виробництво цієї сполуки у промислових масштабах таким способом є вкрай небезпечним.

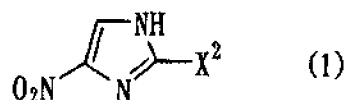
Спосіб за Схемою реакції 2 включає реакцію нітрування сполуки (8). Втім, сполука (1a) одержується нітруванням з дуже низьким виходом, а тому цей спосіб не є економічним.

Задача цього винаходу є створення способу одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (1) з високим виходом, високою чистотою й вибухобезпечністю.

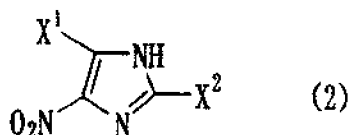
Для вирішення цієї задачі було виконане широке дослідження технології одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (1). У цьому дослідженні встановлено, що зазначену задачу можна вирішити селективним заміщенням атома хлору чи броду в положенні 5 сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2), показаної нижче, з наступним відновленням положення 5 одержаної сполуки 5-йод-4-нітроімідазолу загальної формули (3). Інакше кажучи, авторами встановлено, що сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (1) можна одержувати з високим виходом, високою чистотою й вибухобезпечністю шляхом селективного заміщення атома хлору чи броду в положенні 5 сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2) з наступним відновленням положення 5 одержаної сполуки 5-йод-4-нітроімідазолу загальної формули (3), як показано нижче.

Цей винахід створено на підґрунті зазначеного відкриття.

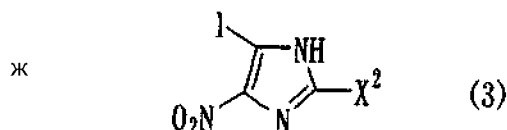
1. Винахід пропонує спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (1):



де X^2 - атом хлору або броду, шляхом йодування сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (2):



де X^1 та X^2 кожний - атом хлору або броду,
з наступним відновленням одержаної сполуки 5-йод-4-нітроімідазолу загальної формули (3):



де X^2 має значення, наведені вище.

2. Цей винахід пропонує спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу, де йодувальним агентом слугує молекула галогену, йодистоводнева кислота або сіль металу йодистоводневої кислоти.

3. Згідно з цим винаходом, у зазначеному способі одержання сполуки 4-нітроімідазолу сіллю металу йодистоводневої кислоти слугує йодид натрію, йодид калію, йодид літію, йодид цинку, йодид магнію або йодид алюмінію.

4. Згідно з цим винаходом, у зазначеному способі одержання сполуки 4-нітроімідазолу йодувальний агент застосовують у молярному співвідношенні від 1.5:1 до 15:1 відносно сполуки (2), причому йодувальним агентом слугує йодид натрію.

5. Згідно з цим винаходом, у зазначеному способі одержання сполуки 4-нітроімідазолу реакцію проводять у присутності міжфазного каталізатора.

6. Згідно з цим винаходом, у зазначеному способі одержання сполуки 4-нітроімідазолу міжфазний каталізатор застосовують у молярному співвідношенні від 0.01:1 до 1:1 відносно сполуки (2), причому міжфазним каталізатором слугує четвертинна сіль амонію, сіль фосфонію або сіль піридинію.

7. Згідно з цим винаходом, у зазначеному способі одержання сполуки 4-нітроімідазолу відновлювальним агентом слугує відновлювальний агент гідрогенування, який застосовують у молярному співвідношенні від 1:1 до 10:1 відносно сполуки (3).

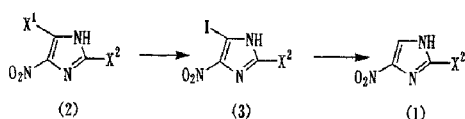
8. Згідно з цим винаходом, у зазначеному способі одержання сполуки 4-нітроімідазолу відновлювачем слугує каталітичний відновлювальний агент гідрогенування, який застосовують у кількості від 0.1 мас.% до 40 мас.% відносно сполуки (3).

9. Згідно з цим винаходом, у зазначеному способі одержання сполуки 4-нітроімідазолу реакцію проводять у присутності триетиламіну, триметиламіну або N-етилдіізопропиламіну.

Найкращий варіант здійснення винаходу

Далі описується спосіб одержання сполуки 4-нітроімідазолу загальної формули (1) згідно з винаходом.

Схема реакції 3



де X^1 та X^2 мають значення, наведені вище.

У схемі реакції 3 реакцію одержання сполуки (3) із сполуки (2) можна проводити у придатному розчиннику у присутності йодувального агента.

Можна застосовувати відомі йодувальні агенти, наприклад, атом галогену, тобто йоду, йодистоводневу кислоту або солі металів йодистоводневої кислоти, наприклад, йодид натрію, йодид калію, йодид літію, йодид цинку, йодид магнію або йодид алюмінію. Перевага віддається йодидові натрію. Йодувальний агент беруть, як правило, з надлишком відносно сполуки (2), переважно при молярному співвідношенні від 1.5:1 до 15:1.

Приклади розчинників: вода; спирти, як от метанол, етанол або ізопропанол; кетони, як от ацетон; галогеновані вуглеводні, наприклад, діхлорметан, діхлоретан, хлороформ або чотирихлористий вуглець; ароматичні вуглеводні - бензол, толуол або ксилол; ефіри, як метилацетат або етилацетат; етери - тетрагідрофуран, діоксан, діетилен, діметоксигетан або трет-бутилметилетер, та їх суміші. Переважно розчинниками слугують вода та спирти.

При проведенні реакції до системи можна додавати кислоти, наприклад, йодистоводневу, та/або каталізатори, наприклад, міжфазні.

Приклади міжфазних каталізаторів - четвертинні солі амонію, солі фосфонію та солі піридинію.

Прикладом четвертинної солі амонію може бути сіль, де заміщена група, обрана з-поміж лінійної або розгалуженої алкільної групи з 1-18 атомами вуглецю; фенілалкільної групи, де алкільна частина являє собою лінійну або розгалужену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, та фенільної групи. Серед таких четвертинних солей амонію можна навести тетрабутиламонійбромід, тетрабутиламонійфторид, тетрабутиламоніййодид, тетрабутиламонійгідроксид, тетрабутиламонійбісульфит, трибутилметиламонійхлорид, трибутилбензиламонійхлорид, тетрапентамонійхлорид, тетрапентамонійбромід, тетрагексамонійхлорид, бензилдіметилоктиламонійхлорид, метилтригексамонійхлорид, бензилдіметилоктадеканиламонійхлорид, метилтридеканиламонійхлорид, бензилтрипропиламонійхлорид,

бензилтриетиламонійхлорид, фенілтриетиламонійхлорид, тетраетиламонійхлорид та тетраметиламонійхлорид.

Прикладом солі фосфонію може бути сіль, де заміщена група, обрана з-поміж лінійної або розгалуженої алкільної групи з 1-18 атомами вуглецю, як от тетрабутилфосфонійхлорид.

Прикладом солі піридинію може бути сіль, де заміщена група, обрана з-поміж лінійної або розгалуженої алкільної групи з 1-18 атомами вуглецю. Характерним прикладом такої солі піридинію може бути 1-додеканилпіридинійхлорид.

Зазначені міжфазні каталізатори можна застосовувати поодиночі або у сполученнях по два й більше.

Міжфазні каталізатори застосовують, як правило, у кількості від 0,01 до 1 моля на моль сполуки (2), переважно від 0,01 до 0,5 моля.

Зазначену реакцію ведуть, як правило, при температурі від 0°C до 150°C, переважно від 0°C до 120°C, протягом від 1 до 80 годин.

У цій реакції селективно йодують атом хлору чи броду у положенні 5 імідазольного кільця, одержуючи сполуку (3).

Реакцію одержання сполуки (1) із сполуки (3) провадять у відповідному розчиннику у присутності відновлювача.

Відновлювачами слугують відомі відновлювальні агенти гідрування, каталітичні відновлювальні агенти гідрування та інші придатні сполуки.

Приклади відновлювальних агентів гідрування: сульфідні сполуки (бісульфіт натрію, сульфід натрію, піросульфід натрію, сульфід амонію, моногідрат сульфиту амонію або бісульфіт амонію; нижчі борогідриди тетраалкіламонію, такі як борогідрид тетраметиламонію, борогідрид тетраетиламонію, борогідрид тетра-п-бутиламонію або ціаноборогідрид тетра-п-бутиламонію; ціаноборогідрид натрію, ціаноборогідрид літію, борогідрид натрію та діборан. Ці відновлювальні агенти гідрування можна застосовувати поодиночі або у сполученнях по два й більше.

Приклади каталітичних відновлювальних агентів гідрування: паладій, паладієва чернь, паладований вуглець, гідроксид паладію-вуглець, родій-окис алюмінію, платина, окис платини, платинований вуглець, хромит міді, ацетат паладію, платина-окис алюмінію, платина-вуглець, паладій-окис алюмінію, платинова чернь та скелетний нікелевий каталізатор гідрування. Ці каталітичні відновлювальні агенти гідрування можна застосовувати поодиночі або у сполученнях по два й більше.

З цих відновлювачів перевагу мають каталітичні відновлювальні агенти гідрування, зокрема, окис платини та паладій-окис алюмінію.

У цьому винаході зазначені відновлювальні агенти гідрування та каталітичні відновлювальні агенти гідрування можуть застосовуватися у різних сполученнях.

Приклади застосованих розчинників: вода; жирні кислоти, наприклад, оцтова; нижчі спирти, такі як метанол, етанол або ізопропанол; аліфатичні вуглеводні, такі як n-гексан або циклогексан; кетони, як ацетон або метилетилкетон; етери, як діетилетер, тетрагідрофуран, діізопропилетер, моноглім, діглім, 1,4-діоксан або діметоксіетан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол або ксилол; ефіри, як етилацетат, метилацетат або n-бутилацетат; апротонні полярні розчинники, наприклад, діметилсульфоксид, N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід або 1-метил-2-піролідіон (NMP) та суміші цих розчинників.

Якщо у якості гідрогенувального відновлювача виступає діборан або подібне, бажано вживати безводний розчинник. Якщо каталітичним гідрогенувальним відновлювачем слугує окис платини або паладій-окис алюмінію, переважно застосовують суміші розчинників, зокрема, суміші води з жирними кислотами, кетонами, етерами або апротонними полярними розчинниками.

На 1 моль сполуки (3) вживають, як правило, принаймні 1 моль гідрогенувального відновлювача, переважно від 1 до 10 молів.

Реакцію з участю гідрогенувального відновлювача провадять при температурі від 0°C до 150°C, переважно від 0°C до 120°C. Реакція триває, як правило, від 1 до 30 годин.

При застосуванні каталітичного гідрогенувального відновлювача реакцію провадять в атмосфері водню під тиском, як правило, від нормального тиску до 20 атмосфер, переважно від нормального тиску до 10 атмосфер, при температурі, як правило, від -30°C до 100°C, переважно від 0°C до 80°C. Реакція триває, як правило, від 1 до 90 годин.

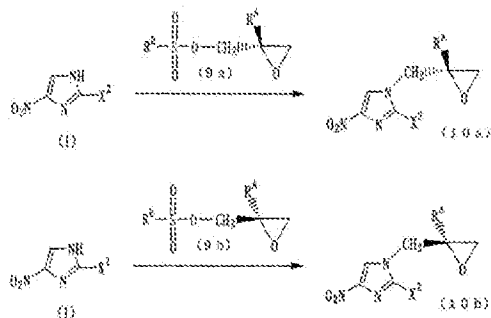
Каталітичного гідрогенувального відновлювача беруть відносно сполуки (3), як правило, від 0,1мас.% до 40мас.%, переважно від 0,1мас.% до 20мас.%.

Для сприяння реакції до системи з каталітичним гідрогенувальним відновлювачем можна додавати аміни, наприклад, триметиламін, триетиламін або N-етилдіізопропиламін.

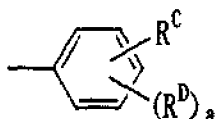
Внаслідок зазначеного відновлення селективно видаляється атом йоду, заміщений у позиції 5 імідазольного кільця, з ефективним одержанням цільової сполуки загальної формули (1). Це вперше встановлено авторами цього винаходу.

Сполуку 4-нітроімідазолу загальної формули (1) за винаходом можна перетворити на сполуку (13a) або (13b), придатну для лікування туберкульозу, наприклад, способом, наведеним на наступних Схемі реакції-4 та Схемі реакції-5:

Схема реакції-4



де X^2 визначений вище; R^A - атом водню або нижча алкільна група; R^B представляє наступну групу:



де R^C - нітрогрупа; R^D - атом галогену або нижча алкільна група; a - 0, 1 або 2, і якщо a - 2, то два R^D можуть бути однакові або різні.

Реакцію між сполукою 4-нітроімідазолу загальної формули (1) та сполуками (9a) або (9b) провадять у відповідному розчиннику у присутності основної сполуки.

Приклади застосованих розчинників: ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол або ксилол; етери, такі як діетил етер, тетрагідрофуран, діоксан, або діетиленгліколь диметилетер; галогеновані вуглеводні, такі як діхлорметан, хлороформ або чотирихлористий вуглець; нижчі спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, бутанол або трет-бутанол; оцтова кислота; ефіри, як етилеацетат або метилацетат; кетони, як ацетон або метилетилкетон; ацетонітрил; піридин; 2,4,6-колудин; диметилсульфоксид; диметилформамід; триамід гексаметилфосфорної кислоти та суміші цих розчинників.

Основними сполуками можуть слугувати відомі неорганічні та органічні сполуки.

Приклади неорганічних сполук: карбонати лужних металів, як карбонат натрію та карбонат калію; бікарбонати лужних металів, як бікарбонат натрію та бікарбонат калію; гідроксиди лужних металів, як гідроксид натрію та гідроксид калію; фосфати лужних металів, як фосфат натрію та фосфат калію; гідриди лужних металів, як гідрид натрію або гідрид калію; лужні метали, як натрій та калій; амідати лужних металів, як амід натрію, та алкогولاتи лужних металів, як метилат натрію або етилат натрію.

Приклади органічних основ: піридин, триметиламін, триетиламін, N-етилдіізопропиламін, 2,4,6-колудин, диметиланілін, диметиламінопіридин, 1-метил-2-піролідинон (NMP), N-метилморфолін, N,N-диметил-4-амінопіридин, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-діазабіцикло [5.4.0]ундецен-7 (DBU) та 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO).

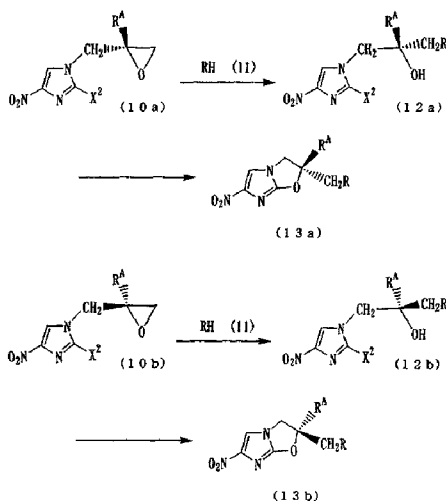
Ці основні сполуки вживають поодиночі або у сполученнях по двоє чи більше.

Як правило, на 1 моль сполуки (9a) або (9b) використовують принаймні 1 моль сполуки (1), переважно від 1 до 3 молів. Як правило, на 1 моль сполуки (9a) або (9b) використовують від 1 до 10 молів основної сполуки, переважно від 1 до 5 молів.

Реакцію між сполукою (1) та сполукою (9a) або (9b) провадять звичайно при температурі від кімнатної до 150°C, переважно від кімнатної до 100°C. Як правило, реакція триває від 1 до 100 годин.

Під час цієї реакції до системи можна додавати галіди, наприклад, фторид цезію.

Схема реакції-5



де R^A та X^2 визначені вище, а R - група, представлена наступною загальною формулою (A), (B), (C), (D), (E), (F) або (G).

Група, представлена загальною формулою (A):



(де R^3 представляє:

A1) атом водню;

A2) C1-C6 алкільну групу;

A3) C1-C6-алкокси-C1-C6 алкільну групу;

A4) феніл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: феніл-C1-C6 алкоксигрупа; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа; та феноксигрупа [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]);

A5) біфеніліл-C1-C6 алкільну групу;

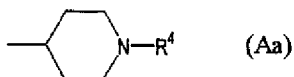
A6) феніл-C2-C6 алкенільну групу;

A7) C1-C6 алкілсульфонільну групу;

A8) бензолсульфонільну групу, де може бути заміщена C1-C6 алкільна група;

A9) C1-C6 алканойльну групу;

A10) групу, представлену загальною формулою (Aa):



(де R^4 представляє: C1-C6 алкоксикарбонільну групу; феніл-C1-C6 алкоксикарбонільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж феніл-C1-C6 алкоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкоксигрупи]; або феніл-C1-C6 алкільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж феніл-C1-C6 алкоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкоксигрупи];

A11) біфеніліл-C1-C6 алкоксикарбонільну групу;

A12) бензоксазоліл-C1-C6 алкільну групу (де у бензоксазоліному кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

A13) бензоксазолільну групу або

A14) оксазоліл-C1-C6 алкільну групу (де в оксазоліному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж фенільної групи та C1-C6 алкільної групи). Група, представлена загальною формулою (B):



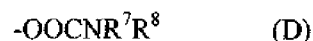
(де R^5 представляє тетразолільну групу [де у тетразоліному кільці може бути заміщена C1-C6 алкільна група або фенільна група, що може містити атом галогену] або бензоксазолільну групу).

Група, представлена загальною формулою (C):



(де R^6 представляє C1-C6 алкільну групу).

Карбамоїлоксигрупа, представлена загальною формулою (D):



(де R^7 та R^8 є однакові або різні й представляють кожний:

D1) атом водню;

D2) C1-C8 алкільну групу;

D3) галогензаміщену C1-C6 алкільну групу;

D4) C1-C6-алкоксикарбоніл-C1-C6 алкільну групу;

D5) C3-C8 циклоалкільну групу;

D6) феніл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщене принаймні одно обрана з групи, що містить атом галогену, галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

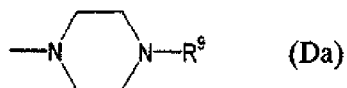
D7) фенільну групу (де у фенільному кільці можуть бути заміщені 1-3 групи, обрані з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкоксигрупи, C1-C6 алканойльної групи, карбоксильної групи, C1-C6 алкоксикарбонільної групи, феніл-C1-C6 алкоксикарбонільної групи, карбамоїльної групи, C1-C6 алкілкарбамоїльної групи, аміносальфонільної групи та морфолінової групи);

D8) нафтильну групу або

D9) піриділну групу, крім того

D10) R^7 та R^8 можуть бути пов'язані між собою атомами азоту, які прилягають до них прямо або через інші гетероатоми або атоми вуглецю, утворюючи насичену гетероциклічну групу, представлену одним з (D10-1) - (D10-3), як наведено нижче, або бензолконденсовану гетероциклічну групу, представлену одним з (D10-4) - (D10-7), як наведено нижче:

(D10-1) піперазинільну групу загальної формули (Da):



(де R^9 представляє:

(Da1) атом водню;

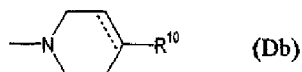
(Da2) C1-C6 алкільну групу;

(Da3) феніл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщене принаймні одно обрана з групи, що містить атом галогену, галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); (Da4) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщене принаймні одно обрана з групи, що містить атом галогену, галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Da5) C1-C6 алкоксикарбонільну групу;

(Da6) феніл-C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщене принаймні одно обрана з групи, що містить атом галогену, галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); (Da7) феніл-C3-C6 алкоксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група); або

(Da8) феніл-C1-C6 алкілідензаміщену аміногрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група)); (D 10-2) групу, представлену загальною формулою (Db):



(де пунктирна лінія означає, що зв'язок може бути подвійним; а R^1 представляє:

(Db1) атом водню;

(Db2) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщене принаймні одно обрана з групи, що містить атом галогену, галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Db3) феноксигрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група); або

(Db4) феніламіногрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група));

(D10-3) морфолінову групу;

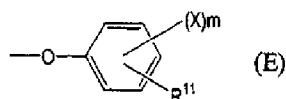
(D10-4) індолиніну групу (де в індольному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену);

(D10-5) ізоіндолиніну групу (де в ізоіндольному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену);

(D10-6) 1,2,3,4-тетрагідрохінолініну групу (де у 1,2,3,4-тетрагідрохінолінільному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену); або

(D10-7) 1,2,3,4-тетраізогідрохінолініну групу (де у 1,2,3,4-тетраізогідрохінолінільному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену).

Феноксигрупа, представлена загальною формулою (E):



[де X представляє атом галогену або амінозаміщену C1-C6 алкільну групу, яка може мати C1-C6 алкільну групу у ролі замісника; m - ціле число від 0 до 3; R^{11} представляє:

E1) атом водню;

E2) галогензаміщену або незаміщену C1-C6 алкільну групу;

E3) галогензаміщену або незаміщену C1-C6 алкоксигрупу;

E4) групу, представлену загальною формулою (Ea):

-(W)O-NR¹²R¹³ (Ea)

(де W - група -CO- або C1-C6 алкіленова група; o - 0 або 1; R^{12} та R^{13} є однакові або різні та представляють кожний:

(Ea1) атом водню;

(Ea2) C1-C6 алкільну групу;

(Ea3) C1-C6 алканоїлну групу;

(Ea4) C1-C6 алкоксикарбонільну групу;

(Ea5) феніл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа; та феноксигрупа [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа у ролі замісника], і крім того де C1-C6 алкоксіаміногрупа може бути заміщена її C1-C6 алкільною частиною);

(Ea6) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6

алкоксигрупа);

(Еа7) бензоїльну групу(де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Еа8) піриділну групу (де у піридиновому кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену);

(Еа9) феніл-С1-С6 алкільну групу(де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Еа10) фенокі-С1-С6 алкільну групу(де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа); або

(Еа11) бензоіл-С1-С6 алкільну групу(де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

Е5) імідазолільну групу;

Е6) триазолільну групу;

Е7) морфолінову групу;

Е8) тіоморфолінову групу;

Е9) s-оксидтіоморфолінову групу;

Е10) піперидільну групу, представлену загальною формулою (Еаа):



(де W та o визначені вище; R^{14A}- атом водню, гідроксильна група, С1-С6 алкоксигрупа або фенільна група [де у фенільному кільці може бути заміщений атом галогену]; пунктирна лінія означає, що зв'язок може бути подвійним, і якщо це так, заміщується лише R¹⁴; R¹⁴ та R^{14A} можуть зв'язуватися між собою разом із сусідніми атомами вуглецю, утворюючи С1-С4 алкіл ендіоксигрупу, де R¹⁴ представляє:

(Еаа1) атом водню;

(Еаа2) а С1-С6 алкоксикарбонільну групу;

(Еаа3) феноксигрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа; С1-С4 алкілєндіоксигрупа; С1-С6 алкоксикарбонільна група; ціаногрупа, С2-С6 алкенільна група; нітрогрупа; фенільна група; аміногрупа, яка може містити у ролі замісника групу, обрану з-поміж фенільної групи, С1-С6 алкільної групи, карбамоїльної групи та С1-С6 алканойльної групи; С1-С6 алканойлзаміщену С1-С6 алкільна група; гідроксильна група; С1-С6 алкоксикарбонільзаміщена С1-С6 алкільна група; феніл-С1-С6 алкільна група; С1-С6 алканойльна група; С1-С6 алкілтіогрупа; 1,2,4-триазолільна група; ізоксазолільна група; імідазолільна група; бензотіазолільна група; 2Н-бензотриазолільна група; піролільна група; бензоксазолільна група; піперазинільна група [де у піперазиновому кільці може бути заміщена у ролі замісника принаймні одна група, обрана з-поміж С1-С6 алкоксикарбонільної групи та феніл-С1-С6 алкільної групи (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа)]; піперидільна група [де у піперидиновому кільці може бути заміщена принаймні одна аміногрупа, де у аміногрупі може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж С1-С6 алкільної групи та фенільної групи (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа)]; та карбамоїльна група);

(Еаа4) гідроксильну групу;

(Еаа5) карбоксигрупу;

(Еаа6) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж феноксигрупи (де у фенільному кільці може бути заміщена у ролі замісника принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа)];

(Еаа7) С1-С6 алкоксигрупу;

(Еаа8) С3-С8 циклоалкіл-С1-С6 алкоксигрупу;

(Еаа9) фенілкарбамоїльну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Еаа10) тетрагідропіранілоксигрупу;

(Еаа11) 1,3-діоксоланільну групу;

(Еаа12) оксогрупу;

(Еаа13) нафтилоксигрупу(де у нафталеновому кільці може бути заміщена принаймні одна С1-С6 алкільна група);

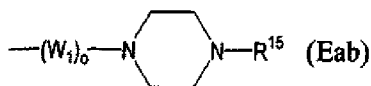
(Еаа14) 2,3-дігідробензофурилоксигрупу (де у 2,3-дігідробензофурановому кільці може бути заміщена принаймні одна С1-С6 алкільна група або оксогрупа);

(Еаа15) бензотіазолільну групу (де у бензотіазольному кільці може бути заміщена принаймні одна С1-С6 алкільна група);

(Еаа16) 1,2,3,4-тетрагідронафтилоксигрупу (де в 1,2,3,4-тетрагідронафталіновому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

(Еаа17) 1,3-бензоксатіоланілоксигрупу (де в 1,3-бензоксатіолановому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

(Eaa18) ізохінолілоксигрупу;
 (Eaa19) піриділоксигрупу;
 (Eaa20) хінолілоксигрупу (де у хіноліновому кільці може бути заміщена принаймні одна C1-C6 алкільна група);
 (Eaa21) дібензофурилоксигрупу;
 (Eaa22) 2H-хроменілоксигрупу (де у 2H-хроменовому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);
 (Eaa23) бензоізоксазолілоксигрупу;
 (Eaa24) хіноксалилоксигрупу;
 (Eaa25) 2,3-дігідро-1H-інденілоксигрупу (де у 2,3-дігідро-Ш-інденовому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);
 (Eaa26) бензофуразанілоксигрупу; або
 (Eaa27) феніл-C2-C6 алкенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 E11) групу, представлену загальною формулою (Eab):



(де о визначене вище; W₁- нижча алкіленова група; R¹⁵ представляє:
 (Eab1) атом водню;
 (Eab2) C1-C6 алкільну групу(де в алкільній групі може бути заміщена морфолінова група, бензоїльна група, карбамоїльна група, яка може містити C1-C6 алкільну групу у ролі замісника, або ціаногрупа);
 (Eab3) C3-C8 циклоалкільну групу;
 (Eab4) феніл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж атома галогену, ціаногрупи, фенільної групи, нітрогрупи, C1-C6 алкілтіогрупи, C1-C6 алкілсульфонільної групи, феніл-C1-C6 алкоксигрупи, C2-C6 алканолілоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкоксигрупи та 1,2,3-тіадіазольної групи);
 (Eab5) C2-C6 алкенільну групу;
 (Eab6) фенільну групу(де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; ціаногрупа, галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab7) C1-C6 алканолільну групу;
 (Eab8) феніл-C2-C6 алканолільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab9) бензоїльну групу (де у бензоїльному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab10) C1-C20 алкоксикарбонільну групу(де в алкоксигрупі може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; аміногрупа, що може мати C1-C6 алкільну групу у якості замісника; C1-C6 алкоксизаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab11) феніл-C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену, галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група, галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа, нітрогрупа, галогензаміщена або незаміщена алкілтіогрупа, аміногрупа, яка може мати C1-C6 алканолільну групу, феніл-C1-C6 алкоксигрупа, C1-C6 алкоксикарбонільна група та 1,2,3-тіадіазольна група);
 (Eab12) феніл-C3-C6 алкенілоксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab13) феноксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab14) феніл-C1-C6 алкілкарбамоїльну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab15) фенілкарбамоїльну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab16) бензофурилзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у бензофурановому кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену);
 (Eab17) бензотієніл-C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у бензотієнофеновому кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену та галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);
 (Eab18) нафтилзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу;
 (Eab19) піриділзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у піридиновому кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену);
 (Eab20) фурилзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у фурановому кільці може бути заміщена принаймні одна нітрогрупа);

(Eab21) тієнілзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у тіофеновому кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену);

(Eab22) тіазолілзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у тіазольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж C1-C6 алкільної групи та фенольної групи (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група);

(Eab23) тетразолілзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у тетразольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж C1-C6 алкільної групи та фенільної групи (де у фенільному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену));

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

(Eab25) адамантанзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу;

(Eab26) феніл-C3-C6 алкінілоксикарбонільну групу;

(Eab27) фенілтїо-C1-C6 алкоксикарбонільну групу;

(Eab28) феніл-C1-C6 алкоксизаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу;

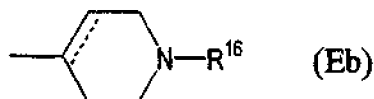
(Eab29) C2-C6 алкенілоксикарбонільну групу;

(Eab30) C2-C6 алкінілоксикарбонільну групу;

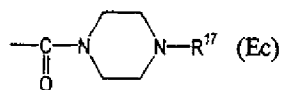
(Eab31) C3-C8 циклоалкілзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу; або

(Eab32) бензоїлзаміщену C1-C6 алкоксикарбонільну групу;

E12) групу, представлену загальною формулою (Eb):



(де пунктирна лінія може позначати подвійний зв'язок, а R¹⁶ має ті самі значення, що R¹⁵); E13) групу, представлену загальною формулою (Ec):



(де R¹⁷ представляє:

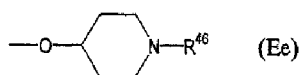
(Ec1) феніл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Ec2) C1-C6 алоксикарбонільну групу; або

(Ec3) феніл-C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(E14) піриділну групу;

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



(де R⁴⁶ представляє: фенільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; феніл-C1-C6 алкільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа];

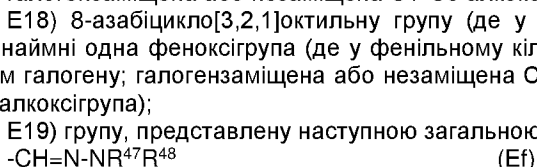
феніл-C1-C6 алкоксикарбонільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галоген заміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; або C1-C6 алкоксикарбонільну групу);

E16) феноксигрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галоген заміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); або C1-C6 алкоксикарбонільну групу);

E17) бензоїлну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

E18) 8-азабіцикло[3,2,1]октильну групу (де у 8-азабіцикло[3,2,1]октановому кільці може бути заміщена принаймні одна феноксигрупа (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

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

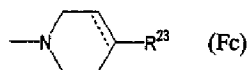


(де R⁴⁷ та R⁴⁸ однакові або різні й представляють кожний: атом водню; C1-C6 алкільну групу; фенільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; або піриділну групу [де у піридиновому кільці принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група може бути заміщена у ролі замісника], причому R⁴⁷ та R⁴⁸ можуть зв'язуватися між собою разом із сусідніми атомами азоту прямо або через інші гетероатоми, утворюючи 5-7-членне насичене

(де R^{22} представляє: С1-С6 алкоксикарбонільну групу; феніл-С1-С6 алкоксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа); або фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; ціаногрупа, галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6

алкоксигрупа)); або

F11) піпериділ-С1-С6 алкільну групу (де у піперидиновому кільці може бути заміщена принаймні одна феноксигрупа (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група)); крім того F12) R¹⁹ та R²⁰ можуть з'єднуватися між собою разом із сусідніми атомами азоту прямо або через інші гетероатоми або атоми вуглецю, утворюючи гетероциклічне кільце, представлене однією з наступних груп (F12-1) - (F12-10): (F12-1) групою загальної формули (Fc):



[де пунктирна лінія може позначати подвійний зв'язок, а R представляє:

(Fc1) С1-С6 алкільну групу;

(Fc2) феніл-С1-С6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fc3) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група;

галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа; аміногрупа, яка може містити у ролі замісника групу, обрану з-поміж С1-С6 алкільної групи та феніл-С1-С6 алкільної групи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа]; феноксигрупи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа];

феніл-С1-С6 алкоксигрупи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група;

галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа] та піперидильної групи [де у піперидиновому кільці може бути заміщена принаймні одна аміногрупа, у якій може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж феніл-С1-С6 алкільної групи (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену;

галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа) та С1-С6 алкільної групи]);

(Fc4) феніл-С1-С6 алкоксигрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fc5) біфеніліл-С1-С6 алкоксигрупу;

(Fc6) феніл-С3-С6 алкенілоксигрупу, де у фенільному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену;

(Fc7) феноксигрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; ціаногрупа; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fc8) бензоїлну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група;

галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fc9) С1-С6 алкоксикарбонільну групу;

(Fc10) феніл-С1-С6 алкоксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fc11) феніл-С1-С6 алкілкарбамоїлну групу, де у фенільному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену;

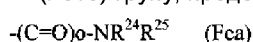
(Fc12) фенілкарбамоїлну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fc13) феніліогрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fc14) фенілсульфоксид (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fc15) піриділ-С1-С6 алкоксигрупу; або

(Fc16) групу, представлену загальною формулою (Fca):



(де о визначене вище; R²⁴ та R²⁵ кожний представляють:

(Fca1) атом водню;

(Fca2) С1-С6 алкільну групу;

(Fca3) феніл-С1-С6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fca4) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; ціаногрупа, галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fca5) С1-С6 алканойлну групу;

(Fca6) феніл-С2-С6 алканойлну групу, де у фенільному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену;

(Fca7) бензоїльну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Fca8) C1-C6 алкоксикарбонільну групу;

(Fca9) феніл-C1-C6 алкоксикарбонільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

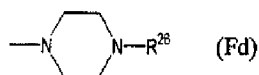
(Fca10) фенілкарбамоїльну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група); або

(Fca11) піпериділоксикарбонільну групу (де у піперидиновому кільці принаймні одна фенільна група може бути заміщена у ролі замісника [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група]); крім того

(Fca12) R²⁴ та R²⁵ можуть утворювати через сусідні атоми азоту 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, у якому може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: C1-C6а алкоксикарбонільна група; бензоїльна група (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); феноксигрупа (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); феніл-C1-C6 алкільна група (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); феніл-C1-C6 алкоксикарбонільна група (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); феніл-C2-C6 алкенільна група (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); та фенільна група (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену;

галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

F12-2) 4-заміщеною-1-піперазинільною групою, представленою загальною формулою (Fd):



(де R²⁶ представляє:

(Fd1) атом водню;

(Fd2) C1-C6 алкільну групу;

(Fd3) C3-C8 циклоалкільну групу;

(Fd4) C3-C8-циклоалкіл-C1-C6 алкільну групу;

(Fd5) C1-C6-алкоксикарбоніл-C1-C6 алкільну групу;

(Fd6) феніл-C2-C6 алкенільну групу;

(Fd7) феніл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці можуть бути заміщені 1-3 наступні групи: атом галогену; ціаногрупа; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; C3-C8 циклоалкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа; аміногрупа, яка може містити C1-C6 алкільну групу у ролі замісника; C1-C6 алкоксикарбонільна група; феноксигрупа; феніл-C1-C6 алкільна група; феніл-C2-C6 алкенільна група; піридільна група; імідазолільна група та піперидільна група);

(Fd8) біфеніліл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа та аміногрупа, яка може містити C1-C6 алкільну групу у ролі замісника);

(Fd9) нафтил-C1-C6 алкільну групу;

(Fd10) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; ціаногрупа; аміногрупа, яка може мати C1-C6 алкільну групу у якості замісника; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група;

галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа; C1-C6 алкоксикарбонільна група;

карбоксильна група; феноксигрупа [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; амін-C1-C6 алкільна група [де в аміногрупі може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж фенольної групи (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп:

атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галоген заміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа) та C1-C6 алкільної групи]; та феніл-C1-C6 алкоксигрупу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група;

галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа)];

(Fd11) біфенілілну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група);

(Fd12) аміногрупу; аміногрупу, де C1-C6 алкоксикарбонільна група заміщена; феніл-C1-C6 алкіламіногрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група) або феніламіногрупу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену;

галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група);

(Fd13) бензоїл-С1-С6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщений принаймні один атом галогену);

(Fd14) фенілкарбамоїл-С1-С6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група);

(Fd15) тіазоліл-С1-С6 алкільну групу (де у тіазольному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена фенільна група або С1-С6 алкільна група);

(Fd16) оксазоліл-С1-С6 алкільну групу (де в оксазольному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена фенільна група або С1-С6 алкільна група);

(Fd17) індоліл-С1-С6 алкільну групу;

(Fd18) фурил-С1-С6 алкільну групу (де у фурановому кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена фенільна група);

(Fd19) імідазоліл-С1-С6 алкільну групу (де в імідазольному кільці може бути заміщена фенільна група);

(Fd20) хіноліл-С1-С6 алкільну групу;

(Fd21) тетразолільну групу (де у тетразольному кільці може бути заміщена фенольна група);

(Fd22) піримідільну групу, у якій може бути заміщена фенільна група;

(Fd23) піридільну групу;

(Fd24) бензоксазолільну групу;

(Fd25) бензотіазолільну групу;

(Fd26) бензоксазоліл-С1-С6 алкільну групу (де у бензоксазольному кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

(Fd27) феноксі-С2-С6 алканойльну групу, де у фенільному кільці може бути заміщений атом галогену;

(Fd28) фенілтіо-С2-С6 алканойльну групу, де у фенільному кільці може бути заміщений атом галогену;

(Fd29) феніл-С2-С6 алканойльну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fd30) бензоїльну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група;

галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа та аміногрупа, що може містити С1-С6 алкільну групу у ролі замісника);

(Fd31) біфенілкарбонільну групу;

(Fd32) піриділкарбонільну групу;

(Fd33) феніл-С2-С6 алкенілкарбонільну групу, де у фенільному кільці може бути заміщений атом галогену;

(Fd34) феніл-С1-С6 алкілсульфонільну групу, де у фенільному кільці може бути заміщений атом галогену;

(Fd35) бензолсульфонільну групу (де у бензольному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група);

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



(де R²⁷ представляє:

(Fda1) галогензаміщену або незаміщену С1-С8 алкільну групу;

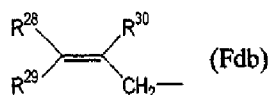
(Fda2) С3-С8 циклоалкільну групу;

(Fda3) С3-С8-циклоалкіл-С1-С6 алкільну групу;

(Fda4) С1-С6-алоксі-С1-С6 алкільну групу;

(Fda5) амін-С1-С6 алкільну групу, яка може містити С1-С6 алкільну групу;

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



(де R²⁸, R²⁹ та R³⁰ кожний представляють: атом водню; С1-С6 алкільну групу або фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа));

(Fda7) феніл-С1-С6 алкільну групу (де у фенільному кільці можуть бути заміщені 1-5 груп, обраних з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної С1-С6 алкільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-С6 алкоксигрупи, галогензаміщеної або незаміщеної С1-С6 алкілтіогрупи, феніл-С1-С6 алкоксигрупи, гідроксигрупи, С1-С6 алкілсульфонільної групи, С1-С6 алкілсульфонільної групи, С1-С6 алкілсульфонілоксигрупи, ціаногрупи, С1-С6 алканойльної групи, бензоїльної групи, феніл-С1-С6 алкільної групи, яка може містити в алкільній частині С1-С6 алкоксигрупу, аміногрупи, нітрогрупи, карбамоїльної групи, С1-С6 алканойламіногрупи, С1-С6 алкоксикарбонільної групи, С1-С6 алкіламінкарбонільної групи, С1-С6 алкоксикарбоніламіногрупи, три-С1-С6 алкілсилоксигрупи, піролільної групи,

тетрагідропіранілоксигрупи та імідазолільної групи);

(Fda8) біфеніліл-С1-С6 алкільну групу;

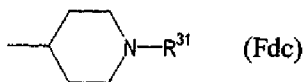
(Fda9) бензгдрильну групу (де у бензольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж атома галогену, трифторметильної групи та трифторметоксигрупи);

(Fda10) феноксі-С1-С6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкоксигрупа);

(Fda11) феніл-С2-С6 алкінійну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена С1-С6 алкільна група);

(Fda12) піриділ-С1-С6 алкільну групу;

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



(де R^{31} представляє: фенільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; ціаногрупа; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; феніл-C1-C6 алкільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; або бензоїльну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]);

(Fda14) піперидин-C1-C6 алкільну групу (де у піперидиновому кільці феноксигрупа може містити у ролі замісника принаймні одну галогензаміщену або незаміщену алкільну групу у фенільному кільці);

(Fda15) амін-C1-C6 алкільну групу (де в аміногрупі може бути заміщена принаймні одна C1-C6 алкільна група або фенільна група, яка може містити у ролі замісника галогензаміщену або незаміщену C1-C6 алкоксигрупу у фенільному кільці);

(Fda16) 1,2,3,6-тетрагідропіриділ-C1-C6 алкільну групу (де у 1,2,3,6-тетрагідропіридиновому кільці може бути заміщена принаймні одна фенільна група [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]);

(Fda17) нафтил-C1-C6 алкільну групу;

(Fda18) флуореніл-C1-C6 алкільну групу;

(Fda19) піриділ-C1-C6 алкільну групу;

(Fda20) фурил-C1-C6 алкільну групу (де у фурановому кільці може бути заміщена галогензаміщена або незаміщена фенільна група);

(Fda21) тієніл-C1-C6 алкільну групу;

(Fda22) оксазоліл-C1-C6 алкільну групу (де у оксазольному кільці може бути заміщений атом галогену або галогензаміщена або незаміщена фенільна група);

(Fda23) оксадіазоліл-C1-C6 алкільну групу (де в оксадіазольному кільці може бути заміщена галогензаміщена або незаміщена фенільна група);

(Fda24) піразоліл-C1-C6 алкільну групу (де у піразольному кільці може бути заміщена галогензаміщена або незаміщена фенільна група);

(Fda25) бензотієніл-C1-C6 алкільну групу (де у бензотієфеновому кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Fda26) тієніл-C1-C6 алкільну групу, де у тієфеновому кільці може бути заміщений атом галогену;

(Fda27) бензотіазолвл-C1-C6 алкільну групу;

(Fda28) бензофурил-C1-C6 алкільну групу, де у бензофурановому кільці може бути заміщений атом галогену;

(Fda29) індолініл-C1-C6 алкільну групу (де в індоліновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж C1-C6 алкільної групи та оксогрупи);

(Fda30) бензоксазоліл-C1-C6 алкільну групу (де у бензоксазольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж атома галогену, C1-C6 алкільної групи та оксогрупи);

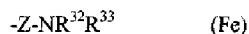
(Fda31) хроменіл-C1-C6 алкільну групу;

(Fda32) 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл-C1-C6 алкільну групу (де у хіноліновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж C1-C6 алкільної групи та оксогрупи);

(Fda33) тіазоліл-C1-C6 алкільну групу (де у тіазольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної фенільної групи та C1-C6 алкільної групи); або

(Fda34) тетразоліл-C1-C6 алкільну групу (де у тетразольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж галогензаміщеної або незаміщеної фенільної групи та C1-C6 алкільної групи);

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



(де Z представляє -C=O або -C=S; R^{32} та R^{33} однакові або різні й представляють кожний:

(Fe1) атом водню;

(Fe2) C1-C6 алкільну групу;

(Fe3) C3-C8 циклоалкільну групу;

(Fe4) феніл-C1-C6 алкільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

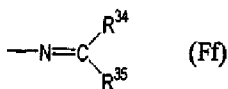
(Fe5) феніл-C2-C6 алкенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Fe6) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група;

галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа); крім того

(Fe7) R^{32} та R^{33} можуть зв'язуватися між собою разом із сусідніми атомами азоту через інші атоми вуглецю, утворюючи піперидинове або 1,2,3,6-тетрагідропіридинове кільце, може бути заміщена фенільна група, а у фенільній групі може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж атома галогену та галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкільної групи);

(Fd38) групу, представлену загальною формулою(Ff):

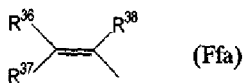


(де R³⁴ - атом водню або C1-C6 нижча алкільна група, а R³⁵ представляє:

(Ff1) C3-C8 циклоалкільну групу;

(Ff2) C3-C8 циклоалкенільну групу;

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



(де R³⁶, R³⁷ та R³⁸ кожний представляють: атом водню; C1-C6 алкільну групу; фенільну групу [де у фенільному кільці можуть бути заміщені 1-5 груп, обраних з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкоксигрупи, C1-C6 алкілсульфонільної групи, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкілтіогрупи, нітрогрупи, аміногрупи, яка може містити C1-C6 алканойльну групу у ролі замісника]; бензофурильну групу [де у бензофурановому кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; біфенілільну групу; фурильну групу [де у фурановому кільці може бути заміщена фенільна група, яка містить атом галогену у ролі замісника]; або тіазолільну групу [де у тіазольному кільці може бути заміщена принаймні одна фенільна група, яка містить атом галогену]);

(Ff4) фенільну групу (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; C3-C8 циклоалкільна група; гідроксильна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C8 алкоксигрупа; C3-C8 циклоалкоксигрупа; C1-C4 алкілендіоксигрупа; ціаногрупа; нітрогрупа; феніл-C2-C6 алкенільна група; C2-C6 алканойлоксигрупа; аміногрупа, яка може містити у ролі замісника C1-C6 алканойльну групу; C1-C6 алкілсульфоніламіногрупа; феніл-C1-C6 алкоксигрупа; феноксигрупа; аміногрупа, у якій заміщена принаймні одна C1-C6 алкільна група; аміногрупа, у якій заміщена принаймні одна фенільна група; амін-C1-C6 алкоксигрупа [де в аміногрупі може бути заміщена принаймні одна C1-C6 алкільна група]; C1-C6 алкоксикарбонільна група; C1-C6-алкоксикарбоніл-C1-C6 алкоксигрупа; C1-C6 алкілтіогрупа; піролільна група; імідазолільна група; піперидільна група; морфолінова група; піролідинільна група; тієнільна група; бензофурильна група; піперазинільна група [де у піперазиновому кільці може бути заміщена у ролі замісника принаймні одна група, обрана з-поміж C1-C6 алкільної групи, феніл-C1-C6 алкільної групи та бензойної групи, яка може містити принаймні одну C1-C6 алкільну групу]; хінолільна група [де у хіноліновому кільці може бути заміщена принаймні одна C1-C6 алкоксигрупа або оксогрупа]; піпериділкарбонільна група, де у піперидиновому кільці може бути заміщена карбостирільна група, та триазолільна група);

(Ff5) нафтильну групу (де у нафталіновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкоксигрупи та аміногрупи, яка може містити C1-C6 алкільну групу у ролі замісника);

(Ff6) біфенілільну групу (де у біфенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C9 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Ff7) флуоренільну групу; піренільну групу;

(Ff8) бензофурильну групу (де у бензофурановому кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Ff9) бензотієнільну групу (де у бензотієфеновому кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа);

(Ff10) піридинільну групу (де у піридиновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкільної групи, фенільної групи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група;

галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа], фурильної групи та тієнільної групи);

(Ff11) фурильної групи (де у фурановому кільці можуть бути заміщені 1-3 групи, обрані з-поміж C1-C6 алкільної групи, нітрогрупи та фенільної групи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа та нітрогрупа]);

(Ff12) бензотіазольну групу (де у бензотіазольному кільці може бути заміщена принаймні одна фенільна група, яка може мати у ролі замісника у фенільному кільці C1-C6 алкоксигрупу);

(Ff13) тієнільну групу (де у тієфеновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж атома галогену, нітрогрупи, C1-C6 алкільної групи, піразолільної групи, де у піразольному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група, та тієнільної групи, де у тієфеновому кільці може бути заміщений атом галогену);

(Ff14) індопільну групу (де в індольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж фенілсульфонільної групи, яка може містити C1-C6 алкільну групу у ролі замісника, феніл-C1-C6 алкільної групи, C1-C6 алкоксикарбонільної та фенольної групи);

(Ff15) піролілну групу (де у пірольному кільці може бути заміщена принаймні одна фенільна група, у якій може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група, або C1-C6 алкільна група);

(Ff16) кумарилну групу;

(Ff17) бензоімідазолілну групу (де у бензоімідазольному кільці може бути заміщена принаймні одна тієнільна група);

(Ff18) оксазолілну групу (де в оксазольному кільці може бути заміщена принаймні одна фенільна група, яка може містити атом галогену);

(Ff19) тіазолілну групу (де у тіазольному кільці може бути заміщена принаймні одна фенільна група, у якій може бути заміщений у фенільному кільці принаймні один атом галогену, нітрогрупа або фенільна група);

(Ff21) хінолілну групу;

(Ff22) 3,4-дігідрокарбостирілну групу (де у 3,4-дігідрокарбостирольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж C1-C6 алкоксигрупи, C1-C6 алкільної групи та феніл-C1-C6 алкоксигрупи); карбостирілну групу (де у карбостирольному кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж C1-C6 алкоксигрупи, C1-C6 алкільної групи та феніл-C1-C6 алкоксигрупи);

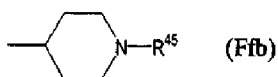
(Ff23) імідазо[2,1-b]тіазолілну групу;

(Ff24) імідазо[2,1-a]піридінну групу;

(Ff25) хроменілну групу (де у хроменовому кільці може бути заміщена принаймні одна C1-C6 алкільна група); або

(Ff26) 2,3-дігідробензофурилну групу); або

(Fd39) групу, представлену загальною формулою (Ffb):



(де R^{45} представляє: C1-C6 алкоксикарбонільну групу; фенільну групу [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; амінзаміщену C1-C6 алкільну групу [де в аміногрупі може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж фенільної групи (де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа) та C1-C6 алкільної групи]; бензоїльної групи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; феніл-C1-C6 алкільної групи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; феніл-C1-C6 алкоксикарбонільної групи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп:

атом галогену; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галоген заміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]; або феніл-C2-C6 алкільної групи [де у фенольному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену;

галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група; галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа]]);

F12-3) морфолінову групу;

F12-4) імідазолілну групу;

F12-5) 1,4-діоксазаспіро[4,5]децилну групу (де в 1,4-діоксазаспіро[4,5]декановому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

F12-6) гомопіперазинілну групу (де у гомопіперазиновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж C1-C6 алкоксикарбонільної групи, феніл-C1-C6 алкоксикарбонільної групи та фенілзаміщеної або незаміщеної фенільної групи);

F12-7) піперазинілну групу (де у піперазиновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж оксогрупи, C1-C6 алкільної групи та феніл-C1-C6 алкільної групи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкільна група]);

F12-8) піперидінну групу (де у піперидиновому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

F12-9) піролідінілну групу (де у піролідиновому кільці може бути заміщена принаймні одна феноксі-C1-C6 алкільна група, яка може містити у ролі замісника галоген заміщену або незаміщену C1-C6 алкоксигрупу);

F12-10) ізоіндолілну групу; крім того

F13) R^{19} та R^{20} можуть зв'язуватися між собою разом із сусідніми атомами азоту прямо або через гетероатоми, утворюючи циклічний імід або амід, представлений однією з наступних груп (F13-1) -(F13-11):

(F13-1) сукцинімідною групою;

(F13-2) оксазолідинільною групою (де в оксазолідиновому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

(F13-3) бенз-1,3-оксазолідинільною групою (де у бенз-1,3-оксазолідиновому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа, атом галогену або фенільна група);

(F13-4) імідазолідинільною групою (де в імідазолідиновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж оксогрупи, феніл-C1-C6 алкільної групи [де у фенільному кільці може бути заміщена принаймні одна з наступних груп: атом галогену;

галогензаміщена або незаміщена C1-C6 алкоксигрупа] та фенільної групи);

(F13-5) бензоімідазолідинільною групою (де у бензоімідазолідиновому кільці може бути заміщена принаймні одна група, обрана з-поміж оксогрупи, атома галогену,

галогензаміщеної або незаміщеної C1-C6 алкільної групи, аміногрупи, яка може містити у ролі замісника

C1-C6 алкільну групу, C1-C6 алкоксикарбонільної групи та піперидильної групи [де у піперидиновому кільці може бути заміщена принаймні одна C1-C6 алкільна група, фенільна група, у якій 1-3 атоми галогену у фенільному кільці можуть бути заміщені, C1-C6 алкоксикарбонільна група та феніл-C1-C6 алкоксикарбонільна група]);

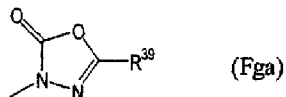
(F13-6) фталімідною групою;

(F13-7) індолінійною групою (де в індоліновому кільці може бути заміщена принаймні одна C1-C6 алкільна група, атом галогену або оксогрупа);

(F13-8) 2,3-дігідробензотіазолінійною групою (де у 2,3-дігідробензотіазоліновому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

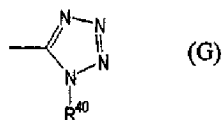
(F13-9) 1H-2,4-бензоксазинінійною групою (де у 1H-2,4-бензоксазиновому кільці може бути заміщена принаймні одна оксогрупа);

(F13-10) групою, представленою загальною формулою (Fga):



(де R³⁹ представляє: атом водню; феніл-C1-C6 алкільну групу, яка може мати у фенільному кільці атом галогену у ролі замісника; фенокси-C1-C6 алкільну групу, яка може мати у фенільному кільці атом галогену у ролі замісника; феніл-C2-C6 алкільну групу, яка може мати у фенільному кільці атом галогену у ролі замісника; фенільну групу, яка може мати у фенільному кільці у ролі замісника принаймні один атом галогену, галогензаміщену або незаміщену C1-C6 алкільну групу, галогензаміщену або незаміщену C1-C6 алкоксигрупу або фенільну групу; піридинну групу або піразинінійну групу); або (F13-11) 1,3-тіазолідинінійною групою (де 1,3-тіазолідиновому кільці може бути заміщена у ролі замісника принаймні одна оксогрупа або феніл-C1-C6 алкіліденова група, яка може містити у фенільному кільці галогензаміщену або незаміщену C1-C6 алкільну групу).

Група, представлена загальною формулою (G):



(де R⁴⁰ представляє C1-C6 алкільну групу або галогензаміщену або незаміщену фенільну групу).

Реакцію між сполукою (10a) або (10b) та сполукою (11) провадять у відповідному розчиннику або без нього, у присутності основної сполуки або без неї.

Розчинниками можуть бути: вода; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, n-бутанол або трет-бутанол; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, тетралін, o-хлорбензол, m-хлорбензол або 2,3-діхлорбензол; галогеновані вуглеводні, такі як діхлорметан, діхлоретан, хлороформ або чотирихлористий вуглець; етери, такі як діетилетер, діметоксіетан, діоксан, тетрагідрофуран, діглім або діпропілетер; насичені вуглеводні, такі як n-гексан, n-бутан, циклогексан або рідкий парафін; кетони, такі як ацетон або метилетилкетон; полярні розчинники, такі як N-N-діметилформамід, діметилсульфоксид, гексаметилфосфорний триамід, ацетонітрил, N-N-діметилацетамід або NMP; та їх суміші.

У якості основних сполук можна використовувати відомі органічні та неорганічні основи.

Приклади неорганічних основ: карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію; бікарбонати лужних металів, такі як бікарбонат натрію, бікарбонат калію; гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію; фосфати лужних металів, такі як фосфат натрію, фосфат калію; гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію; лужні метали, такі як натрій, калій; амідати лужних металів, як амід натрію; алкогولاتи лужних металів, такі як метилат натрію, етилат натрію, трет-бутоксид натрію.

Приклади органічних основ: ацетати, такі як ацетат натрію, ацетат калію; піридин, триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, діметиланілін, 1-метилпіролідін, N-метилморфолін, N,N-діметил-4-амінопіридин, 1,5-дізабіцікло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-дізабіцікло[5.4.0]ундецен-7 (DBU) та 1,4-дізабіцікло[2.2.2]октан (DABCO).

Сполуки (11) беруть на 1 моль сполуки(10a) або (10b) у кількості, як правило, принаймні 1 моль, переважно від 1 до 5 молів.

Основну сполуку беруть на 1 моль сполуки(10a) або (10b) у кількості, як правило, від 0.1 до 1 моля, переважно від 0.1 до 0.5 молів.

Реакцію між сполукою (10a) або (10b) та сполукою (11) ведуть, як правило, при температурі від кімнатної до 150°C, переважно від кімнатної до 120°C. Вона триває, як правило, від 10 хвилин до 24 годин.

Реакцію одержання сполуки (13a) із сполуки (12a) та реакцію одержання сполуки (13b) із сполуки (12b) провадять у відповідному розчиннику або без нього, у присутності основної сполуки або без неї.

Усі розчинники та основні сполуки, що можуть застосовуватися у вищевказаній реакції між сполукою (10a) або (10b) та сполукою(11), є придатні для використання як розчинників та основних сполук у цій реакції.

Основну сполуку беруть на 1 моль сполуки (12a) або(12b) у кількості, як правило, принаймні 1 моль, переважно від 1 до 2 молів.

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

Серед сполук 4-нітроімідазолу, представлених загальною формулою (1) за винаходом, ті, що містять основну групу, легко утворюють солі з фармацевтично прийнятними кислотами. Такими кислотами можуть бути неорганічні, наприклад, сірчана, азотна, соляна, фосфорна або бромистоводнева, та органічні, такі як

оцтова, р-толуолсульфонова, метансульфонова, етансульфонова, щавлева, малеїнова, фумарова, цитринова, бурштинова, яблучна, винна, маленова, молочна або бензойна.

Цільову сполуку, одержану внаслідок кожної з вищенаведених реакцій, відокремлюють від реакційної суміші відомими способами, після чого її можна очищати. Такими прийомами відокремлення та очистки можуть бути дистиляція, перекристалізація, колонкова хроматографія, іонообмінна хроматографія, гелева хроматографія, афінна хроматографія, препаративна тонкошарова хроматографія та екстракція розчинником.

Згідно з винаходом цільову сполуку, представлену загальною формулою (1), можна одержувати без вибухонебезпечних проміжних станів.

Спосіб за винаходом складається з простих операцій і не потребує складної очистки.

Способом згідно з винаходом можна одержувати цільову сполуку 4-нітроїмідазолу, представлену загальною (1) з високим виходом та високою чистотою при невеликих витратах.

Відповідно спосіб за винаходом є напрочуд доцільним у промислових умовах.

Далі винахід буде докладніше описано у наступних прикладах.

Посилальний приклад 1

Одержання 2,5-дібром-4-нітроїмідазолу

Суміш 4-нітроїмідазолу (100г, 884ммоль), бікарбонату натрію (164г, 1.94моля) та води (500мл) інтенсивно перемішують, після чого додають по краплинах бром (106мл, 2.07моля) при кімнатній температурі (23°C - 25°C) протягом 6 годин (під час додання він інтенсивно піниться). Одержану суміш перемішують надалі при нагріванні (50°C - 55°C, 4 години). Потім додають воду (400мл) та концентровану соляну кислоту (80мл) при охолодженні кригою (10°C або нижче), одержану суміш перемішують 1 годину. Кристали відфільтровують, промивають водою (на фільтровальному папері 400мл води), дисперсно промивають (двічі 800мл води) й сушать на повітрі (50°C, 16 годин).

Одержують: 213г (вихід: 88.9%) жовтавих кристалів.

ІЧ спектр (KBr): 3074, 1548, 1468, 1392, 1361, 1345, 1310, 1259, 1172, 1066, 975, 830, 667 см⁻¹.

Посилальний приклад 2

Одержання 2,5-діхлор-4-нітроїмідазолу

Суміш 2,5-дібром-4-нітроїмідазолу (27.1г, 100ммоль) та концентрованої соляної кислоти (434мл) перемішують при нагріванні (77°C - 80°C, 16 годин). Реакційній суміші дають охолонути, а потім перемішують при охолодженні кригою (5°C - 10°C, 2 години). Далі осаджені кристали відфільтровують і сушать повітрям (50°C, 5 годин). Одержують 8.26г висушеного продукту. Фільтрат екстрагують етилацетатом (300мл) і сушать (MgSO₄), далі концентрують у вакуумі та в ексікаторі. З ексікатора одержують 9.63г продукту. Отже, усього одержують 17.9г 2,5-діхлор-нітроїмідазолу (вихід: 98.3%). ІЧ спектр (KBr): 1566, 1475, 1403, 1366, 1332, 1272, 1190, 1091, 996, 834, 679 см⁻¹. MS (70 eV) m/z (відносна інтенсивність): 183 (15, M⁺), 181 (25), 108 (28), 74 (42), 62 (100).

Приклад 1

Одержання 2-хлор-5-йод-4-нітроїмідазолу

Суспензію 2,5-діхлор-4-нітроїмідазолу (7.66г, 42.1ммоль), йодиду натрію (75.7г, 505ммоль) та води (77мл) нагрівають із зворотним холодильником (102°C, 35 годин). Суміш охолоджують до кімнатної температури. Кристали відфільтровують, промивають водою (на фільтровальному папері, 77мл) та сушать повітрям (50°C, 20 годин).

Одержують: 9.36г (вихід: 81.3%) жовтавих кристалів.

ІЧ (KBr): 3199, 1538, 1468, 1394, 1346, 1300, 1262, 1166, 1049, 986, 831, 756, 734, 674 см⁻¹

MS (70 eV) m/z (відносна інтенсивність): 274 (34, M⁺), 273 (100), 166 (35), 154 (80).

Приклад 2

Одержання 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу

Суспензію 2,5-дібром-4-нітроїмідазолу (27.1г, 100ммоль), йодиду натрію (150г, 1.00моль) та води (271мл) нагрівають із зворотним холодильником (102°C, 15 годин). Суміш охолоджують до кімнатної температури. Кристали відфільтровують, промивають водою (на фільтровальному папері, 270мл) та сушать повітрям (50°C, 20 годин).

Одержують: 29.0г (вихід: 91.2%) жовтавих кристалів

ІЧ спектр (KBr): 3218, 1537, 1456, 1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048, 969, 829, 756, 731, 665 см⁻¹

MS (70 eV) m/z (відносна інтенсивність): 319 (80, M⁺), 317 (82), 154 (100), 106 (78).

Приклад 3

Одержання 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу

Суспензію 2,5-дібром-4-нітроїмідазолу (2.71г, 10.0ммоль), йодиду натрію (15.0г, 100ммоль), тетрабутиламоніййодиду (185мг, 0.50ммоль) та води (27мл) перемішують при нагріванні (80°C - 85°C, 27 годин). Суміш охолоджують до кімнатної температури. Кристали відфільтровують, промивають водою (на фільтровальному папері, 27мл) і сушать повітрям (50°C, 18 hours).

Одержують: 2.71г (вихід: 85.3%) жовтавих кристалів.

ІЧ спектр (KBr): 3218, 1537, 1456, 1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048, 969, 829, 756, 731, 665 см⁻¹

MS (70 eV) m/z (відносна інтенсивність): 319 (80, M⁺), 317 (82), 154 (100), 106 (78).

Приклад 4

Одержання 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу

Суспензію 2,5-дібром-4-нітроїмідазолу (2.71г, 10.0ммоль), йодиду натрію (15.0г, 100ммоль), води (27мл) та 57% водного розчину йодистоводневої кислоти (5.4мл) перемішують при нагріванні (50°C - 60°C, 56 годин). Суміш охолоджують до кімнатної температури. Кристали відфільтровують, промивають водою (на фільтровальному папері, 27мл) і сушать повітрям (50°C, 15 hours).

Одержують: 2.43г (вихід: 76.4%) жовтавих кристалів.

ІЧ спектр (KBr): 3218,1537,1456,1386,1336,1288,1250,1156,1048, 969, 829, 756, 731, 665 cm^{-1}
MS (70 eV) m/z (відносна інтенсивність): 319 (80, M⁺), 317 (82), 154 (100), 106 (78).

Приклад 5

Одержання 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу

Суспензію 2,5-дібром-4-нітроїмідазолу (2.71г, 10.0ммолів), води (13.6мл) та 57% водного розчину йодистоводневої кислоти (13.6мл) перемішують при нагріванні (50°C - 60°C, 36 годин). Суміш охолоджують до кімнатної температури. Кристали відфільтровують, промивають водою (на фільтрувальному папері, 27мл) і сушать повітрям (50°C, 15 годин).

Одержують: 1.11г (вихід: 34.9%) жовтавих кристалів.

ІЧ спектр (KBr): 3218, 1537, 1456,1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048,969,829,756,731, 665 cm^{-1}
MS (70 eV) m/z (відносна інтенсивність): 319 (80, M⁺), 317 (82), 154 (100), 106 (78).

Приклад 6

Одержання 2-хлор-4-нітроїмідазолу

Суміш 2-хлор-5-йод-4-нітроїмідазолу (273мг, 1.00ммоль), етанолу (2.7мл), триетиламіну(443мг, 3.00ммоль) та окису платини (2.9мг, 1.1мас. %) перемішують під атмосферним тиском в атмосфері водню при кімнатній температурі 2 години. Фільтрат концентрують та підсушують в ексикаторі аід зниженим тиском, осад розчиняють у етилацетаті (30мл). Органічну фазу промивають розбавленою до 3% соляною кислотою (10мл) та двічі насиченим розсоллом (5мл), сушать (MgSO₄), після чого концентрують у вакуумі та ексикаторі.

Одержують: 144мг (вихід: 97.6%)

ІЧ спектр (KBr): 1556, 1510, 1472,1404, 1375, 1358, 1193, 1093, 998, 979, 822, 753, 679, 595, 523 cm^{-1}

ЯМР(DMSO-d₆) δ ч.на млн.: 8.40 (s, 1H), 14.2 (br, s, 1H).

Приклад 7

Одержання 2-бром-4-нітроїмідазолу

Суміш 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу (607мг, 2.00ммоль), етанолу (6.4мл), триетиламіну(607мг, 6.00ммоль) та окису платини (3.4мг, 0.53мас.%) перемішують під атмосферним тиском в атмосфері водню при кімнатній температурі 3 години. Фільтрат концентрують та підсушують в ексикаторі аід зниженим тиском, осад розчиняють у етилацетаті (50мл). Органічну фазу промивають розбавленою до 3% соляною кислотою (10мл) та двічі насиченим розсоллом (10мл), сушать (MgSO₄), після чого концентрують у вакуумі та ексикаторі.

Одержують: 365мг (вихід: 95.1%)

ІЧ спектр (KBr): 1548, 1514, 1453,1392, 1373, 1258,1168,1085, 968, 823, 799, 751, 668 cm^{-1}

ЯМР(DMSO-d₆) δ ч.на млн.: 8.45 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H).

Приклад 8

Одержання 2-бром-4-нітроїмідазолу

Суміш 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу (636мг, 2.00ммоль), етанолу (6.4мл), триетиламіну(607мг, 6.00ммолів) та 2% Pd-окису алюмінію (95.4мг, 15мас.%) перемішують під атмосферним тиском в атмосфері водню при 50°C - 60°C 15 годин. Фільтрат концентрують та підсушують в ексикаторі під зниженим тиском, осад розчиняють у етилацетаті (50мл). Органічну фазу промивають розбавленою до 3% соляною кислотою (10мл) та двічі насиченим розсоллом (10мл), сушать (MgSO₄), після чого концентрують у вакуумі та ексикаторі.

Одержують: 364мг (вихід: 94.8%)

ІЧ спектр (KBr): 1548, 1514, 1453, 1392, 1373, 1258, 1168, 1085, 968, 823, 799, 751, 668 cm^{-1}

ЯМР (DMSO-d₆), δ ч.на млн.: 8.45 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H).

Приклад 9

Одержання 2-бром-4-нітроїмідазолу

Суміш 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу (1.27г, 4.00ммоль), етанолу (13мл), триетиламіну(1.21г, 12.00ммолів) та 2% Pd-окису алюмінію (191мг, 15мас.%) перемішують під тиском 3-4 атмосфери в атмосфері водню при кімнатній температурі 14 годин. Фільтрат концентрують та підсушують в ексикаторі під зниженим тиском, осад розчиняють у етилацетаті (100мл). Органічну фазу промивають розбавленою до 3% соляною кислотою (30мл) та двічі насиченим розсоллом (20мл), сушать (MgSO₄), після чого концентрують у вакуумі та ексикаторі.

Одержують: 761мг (вихід: 99.1%)

ІЧ спектр (KBr): 1548, 1514, 1453, 1392, 1373,1258, 1168, 1085, 968, 823, 799, 751, 668 cm^{-1}

ЯМР (DMSO-d₆), δ ч.на млн.: 8.45 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H).

Example 10

Одержання 2-бром-4-нітроїмідазолу

Тетра-п-бутиламонійборогідрид (602мг, 2.34ммоль) додають до розчину 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу (186мг, 0.585ммоль) у сухому діоксані (2.8мл). Одержану суміш перемішують при 60°C 28 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури й виливають до розбавленої до 10% соляної кислоти (10мл). Продукт екстрагують етилацетатом, розчин етилацетатного екстракту (40мл) сушать (MgSO₄), після чого концентрують у вакуумі та ексикаторі.

Одержують: 86мг (вихід: 76.6%).

ІЧ спектр (KBr): 1548, 1514, 1453, 1392, 1373,1258, 1168, 1085, 968, 823, 799, 751, 668 cm^{-1}

ЯМР (DMSO-d₆), δ ч.на млн.: 8.45 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H).

Приклад 11

Одержання 2-бром-4-нітроїмідазолу

Суміш 2-бром-5-йод-4-нітроїмідазолу (2.43г, 7.64ммолів), ізопропилового спирту (12.2мл), триетиламіну(2.32г, 22.9ммоль) та 5% Pd-окису алюмінію (12.2мг) перемішують під тиском 3-4 атмосфери в атмосфері водню при 60°C 3 годин. Фільтрат концентрують та підсушують в ексикаторі під зниженим тиском, осад розчиняють у воді (10мл). Одержаний розчин обробляють активованим вугіллям (243мг) (яке перемішують при кімнатній температурі 1 годину). Фільтрат перемішують при охолодженні кригою, додають соляну кислоту концентрації 35% (0.7мл) до рН 2. Одержаний розчин перемішують ще 1 годину при

оохолодженні кригою. Осад кристалів відфільтровують та сушать при 50°C 16 годин. Одержують: 1.14г (вихід: 77.7%) ЯМР (DMSO-d₆), δ ч.на млн.: 8.42 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H).

Приклад 12

Одержання 2-бром-4-нітроімідазолу

2-бром-5-йод-4-нітроімідазол (1.00г, 3.15ммоль) розчиняють у діметилформаміді (8мл) та воді (3мл). Одержаний розчин перемішують при оохолодженні кригою та додають 50% - 55% водний розчин бісульфіту амонію (3.6мл, 23.5ммоль при вмісті 52.5%), суміш перемішують при кімнатній температурі 3 доби. До продукту додають холодну воду (30мл) та тричі екстрагують етилацетатом (разом 167мл). Органічну фазу двічі промивають 5% розсоллом, сушать (MgSO₄), після чого концентрують у вакуумі та ексикаторі. Одержують: 375мг (вихід: 62.1%)

ЯМР (DMSO-d₆), δ ч.на млн.: 8.44 (s, 1H). 14.1 (br, s, 1H).

Приклад 13

Одержання 2-бром-4-нітроімідазолу

2-бром-5-йод-4-нітроімідазол (1.54г, 4.84ммоль) розчиняють у діметилформаміді (12.3мл) та воді (6.2мл). До розчину додають сульфат натрію (1.22г, 9.70ммоль), суміш нагрівають до 40°C - 60°C та перемішують при цій температурі 20 годин. До розчину додають ще сульфат натрію (2.44г, 9.70ммоль) та перемішують суміш при 60°C 15 годин. Суміш оохолоджують при кімнатній температурі, додають розбавлену соляну кислоту й екстрагують тричі етилацетатом (разом 200мл). Органічну фазу сушать (MgSO₄), до концентрованого оліїстого залишку додають воду (10мл). Осад кристалів відфільтровують та сушать при 60°C 15 годин. Одержують: 349мг (вихід: 37.5%)

ІЧ спектр (KBr): 3201, 3146, 1547, 1514, 1452, 1391, 1373, 1356, 1258, 1167, 1084, 968, 823, 798, 750, 668см⁻¹

ЯМР (DMSO-d₆), δ ч.на млн.: 8.43(s, 1H). 14.1 (br, s, 1H).

Приклади 14-19

2-бром-4-нітроімідазол одержують згідно з прикладом 12, за винятком того, що застосовують сульфати та розчинники, наведені у таблиці 1, з різними температурами та тривалостями реакції, як показано у таблиці 1. У таблиці 1 також показано вихід 2-бром-4-нітроімідазолу. У таблиці кількість застосованого сульфату (у молях) показана на 1 моль 2-бром-5-йод-4-нітроімідазолу. Кількість застосованого розчинника (діметилформамід (DMF), води або і-метил-2-піролідину (NMP)) показана на 1 мілімоль 2-бром-5-йод-4-нітроімідазолу.

[Таблиця 1]

Приклад №	Сульфат (моль)	Розчинник (мл)	Температура реакції (°C)	Час реакції (годин)	Вихід (%)
14	Сульфат натрію (6.0 моль)	DMF 2.4мл Вода 0.8мл	65-70	31	40.0
15	Бісульфат натрію (4.6 моля)	DMF 2.5мл Вода 1.3мл	50	20	47.6
16	Піросульфат натрію (4.0 моля)	DMF 2.5мл Вода 1.3мл	50	24	43.9
17	Сульфат амонію моногідрат (4.0 моля)	DMF 2.5мл Вода 1.3мл	50	18	49.5
18	50% - 55% водний розчин бісульфіту амонію (7.4 моль)	DMF 2.5мл Вода 1.0мл	25	96	62.1
19	50% - 55% водний розчин бісульфіту амонію (7.3 моль)	NMP 1.6мл	25	72	65.9

Приклад 20

Одержання 2-бром-5-йод-4-нітроімідазолу

Суміш 2,5-дібром-4-нітроімідазолу (108.3г, 400ммоль), етанолу (184мл), йодиду натрію (120г, 800ммоль) нагрівають із зворотним холодильником у струмі аргону (65-70°C, 26 годин). Суміш оохолоджують до кімнатної температури, осад неорганічної солі відфільтровують. 78% (234мл) фільтрату (300мл) концентрують та підсушують у ексикаторі під зниженим тиском (25-50°C). Осад (коричневу олію, 172г) суспендують у крижаній воді (422мл), додають концентровану соляну кислоту (10мл) до рН розчину від 1 до 2. Одержаний розчин перемішують при оохолодженні кригою ще 2 години. Одержані кристали відфільтровують і сушать при 50°C 24

години.

Одержують: 89.2г (вихід: 89.9%) жовтавих кристалів

ІЧ спектр (KBr): 3218, 1537, 1456, 1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048, 969, 829, 756, 731, 665 cm^{-1}

MS (70 eV) m/z (відносна інтенсивність): 319 (80, M^+), 317 (82), 154 (100), 106 (78).