

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091799** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.10.22

(51) Int. Cl. *C07D 233/92* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.01.29

---

(54) **СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-ХЛОР-4-НИТРОИМИДАЗОЛА**

---

(86) PCT/JP2018/002759

(72) Изобретатель:

(87) WO 2019/146113 2019.08.01

**Новак Петр, Царадник Петр, Таухман  
Иржи, Кочи Ян (CZ), Штурц Антонин  
(умер)**

(71) Заявитель:  
**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Представлен улучшенный способ получения производных 2-хлор-4-нитроимидазола, которые являются промежуточными соединениями при производстве противотуберкулезного лекарственного средства. Способ может включать стадию хлорирования нитроимидазолов с хлорирующим агентом и активирующим агентом с получением производных 2-хлор-4-нитроимидазола.

**A1**

**202091799**

**202091799**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563976ЕА/081

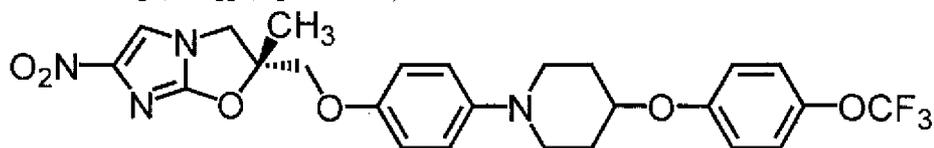
### СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-ХЛОР-4-НИТРОИМИДАЗОЛА

#### Область техники

Данное изобретение относится к улучшенному способу получения производных 2-хлор-4-нитроимидазола, которые являются полезными промежуточными соединениями в получении противотуберкулезного лекарственного средства.

#### Уровень техники

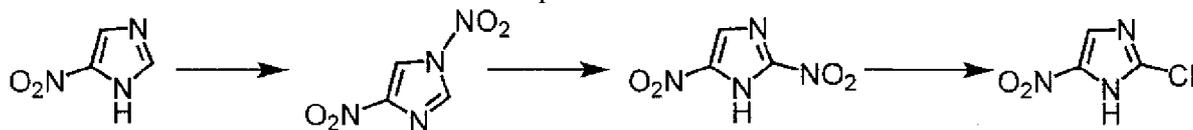
2-Хлор-4-нитроимидазол (также называемый "2-ХНИ" далее) является одним из полезных промежуточных соединений при получении противотуберкулезного лекарственного средства деламанида (химическое наименование: (2R)-2-метил-6-нитро-2-[(4-{4-[4-(трифторметокси)фенокси]-1-пиперидинил}фенокси)метил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол):



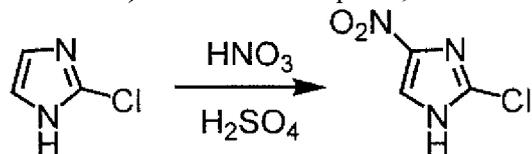
Деламанид применяют для лечения мультирезистентного туберкулеза легких.

Уже описано множество способов синтеза 2-ХНИ, которые включают различные подходы. Большинство из них, однако, имеет разные недостатки, например, являются взрывоопасными, токсичными и имеют высокую общую себестоимость.

Способ производства 2-ХНИ описан в Polish Journal of Chemistry 1982, 56, 1261-1272, и является способом с применением нитрования. Однако процесс производства имеет основную проблему, заключающуюся в его безопасности, *т.е.*, некоторые из промежуточных соединений, таких как динитроимидазолы, не стабильны и могут вызвать взрыв. В WO 2010/021409 описано несколько оптимизированных способов производства 2-ХНИ через нитрование, как показано ниже. Способ экономически выгоден, но риски безопасности в синтезе и способе все еще сохраняются.

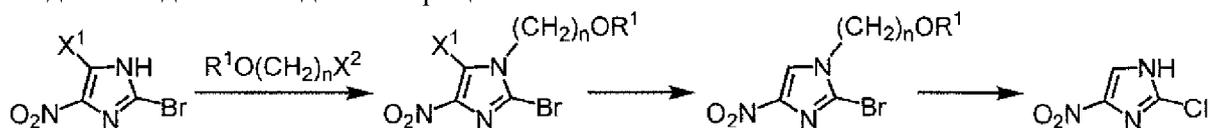


Альтернативный способ получения 2-ХНИ нитрованием 2-хлоримидазола описан в CN 103396369A, но способ имеет несколько недостатков, таких как применение нитрующей смеси, как показано ниже (например, дымящей азотной кислоты и дымящей серной кислоты) и высокие затраты, связанные со специальными реагентами.



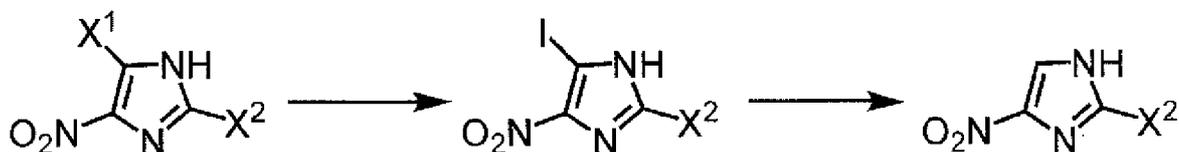
В другом подходе, 2-хлор-4-нитроимидазол получают через N-защищенный 4-нитроимидазол (WO 2006/035960, как показано ниже). 2-Бром-5-галло-4-нитроимидазол

защищают при алкоксиалкилировании, затем селективно восстанавливают до соответствующего 1-алкоксиалкил-2-бром-4-нитроимидазола. И затем обработка 1-алкоксиалкил-2-бром-4-нитроимидазола хлористоводородной кислотой дает 2-хлор-4-нитроимидазол. Однако это долгий процесс.



В схеме  $R^1$  является низшим алкилом,  $n$  равно целому числу 1-3,  $X^1$  является галогеном и  $X^2$  является галогеном или низшим алкокси.

Другой способ, описанный в US 2007/0161802 A1, включает йодирование соединений 4-нитроимидазола и затем восстановление полученных соединений 5-йод-4-нитроимидазола с получением 2-галогенированных соединений 4-нитроимидазола, как показано ниже.



На схеме каждый из  $X^1$  и  $X^2$  независимо является хлором или бромом.

Эффективное селективное хлорирование 4-нитроимидазолов не известно и желателен дополнительный эффективный способ получения производных 2-хлор-4-нитроимидазол.

#### Список цитат

##### Патентная литература

[PTL 1] WO 2010/021409

[PTL 2] CN 103396369A

[PTL 3] WO 2006/035960

[PTL 4] US 2007/0161802

##### Не патентная литература

[NPL 1] Polish Journal of Chemistry 1982, 56, 1261-1272

#### Сущность изобретения

##### Техническая проблема

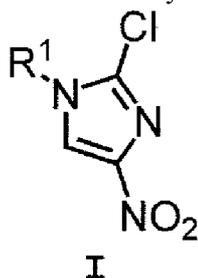
Представлен улучшенный способ получения производных 2-хлор-4-нитроимидазола, которые являются полезными промежуточными соединениями при получении противотуберкулезного лекарственного средства, Деламаманида.

##### Решение проблемы

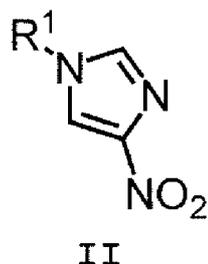
Авторы провели обширные исследования для улучшения способа получения производных 2-хлор-4-нитроимидазола и затем разработали и получили эффективные способы производства производных 2-хлор-4-нитроимидазола через селективное хлорирование с подходящим хлорирующим агентом в сочетании с активирующим агентом.

Описанные здесь способы включают следующий вариант:

Способ получения соединения формулы I:



где R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алканоилоксиметила, C<sub>6-14</sub> аралкила, C<sub>6-10</sub> арилокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонила, C<sub>6-10</sub> арилкарбонила, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонила, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арилсульфонила и тетрагидропиранила, каждый из которых может быть необязательно замещен, по крайней мере, один атом галогена, включающий хлорирование соединения формулы II:



с хлорирующим агентом и активирующим агентом с получением соединения формулы I.

#### **Полезные эффекты изобретения**

Описанные здесь способы могут иметь, по крайней мере, одно из следующих преимуществ:

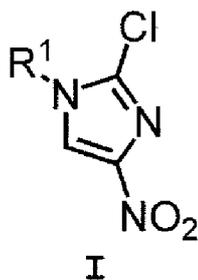
- селективное хлорирование может быть достигнуто выбором подходящего хлорирующего агента в сочетании с подходящим активирующим агентом;
- такое селективное хлорирование может снизить количество непрореагировавших исходных материалов, которые могут с трудом отделяться или образовывать побочные продукты;
- продукты хлорирования могут не быть крайне вредными;
- методики во время осуществления способов также могут быть простыми и осуществимыми в промышленном масштабе; и
- низкие производственные затраты делают способы экономически обоснованными.

#### **Описание вариантов**

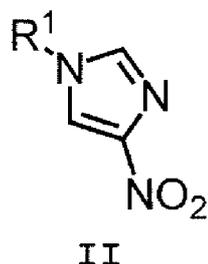
Один аспект данного изобретения включает следующие варианты:

(Признак 1)

Способ получения соединения формулы I:



где R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алканоилоксиметила, C<sub>6-14</sub> аралкила, C<sub>6-10</sub> арилокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонила, C<sub>6-10</sub> арилкарбонила, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонила, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арилсульфонила и тетрагидропиранила, каждый из которых может быть необязательно замещен, по крайней мере, один атом галогена, включающий хлорирование соединения формулы II:



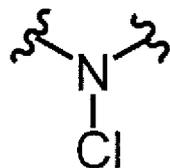
хлорирующим агентом и активирующим агентом с получением соединения формулы I.

(Признак 2)

Способ по признаку 1, где R<sup>1</sup> выбирают из C<sub>1-6</sub> алкоксиметила, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонила, бензила, фенилоксиметила и тетрагидропиранила, каждый из которых может быть необязательно замещен, по крайней мере, одним атомом галогена.

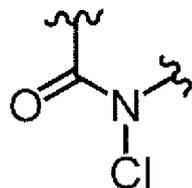
(Признак 3)

Способ по любому из признаков 1 или 2, где хлорирующим агентом является 5- или 6-членный гетеромоноцикл, содержащий одну или более следующих хлоримидных групп в кольце:



(Признак 4)

Способ по любому из признаков 1 или 2, где хлорирующим агентом является 5- или 6-членный гетеромоноцикл, содержащий одну или более следующих амидных групп в кольце:



## (Признак 5)

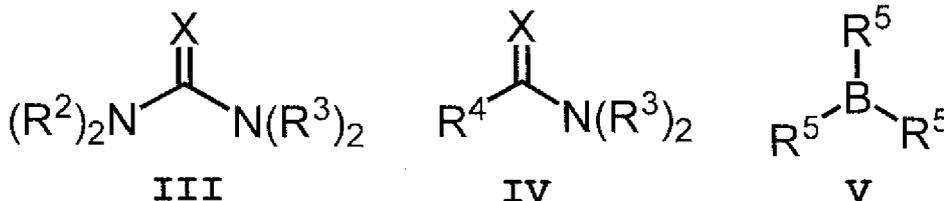
Способ по любому из признаков 1-4, где хлорирующий агент выбирают из группы, состоящей из трихлоризоциануровой кислоты, N-хлорсукцинимида и 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина.

## (Признак 6)

Способ по любому из признаков 1-5, где количество хлорирующего агента составляет от 0,3 до 3 эквивалентов относительно соединения формулы II.

## (Признак 7)

Способ по любому из признаков 1-6, где активирующий агент выбирают из группы, состоящей из соединений формул III, IV и V:



где  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила, и каждый из  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  является независимым; или альтернативно, один из  $\text{R}^2$  и один из  $\text{R}^3$  могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного гетеромоноцикла;

$\text{R}^4$  выбирают из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила;

$\text{R}^5$  является  $\text{C}_{1-6}$  алкокси; и

X является O или S.

## (Признак 8)

Способ по пункту 7, где  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила, и каждый из  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  является независимым; или альтернативно, один из  $\text{R}^2$  и один из  $\text{R}^3$  могут быть объединены с образованием насыщенного 5- или 6-членного гетеромоноцикла, содержащего два атома азота.

## (Признак 9)

Способ по любому из признаков 7 или 8, где активирующий агент выбирают из соединения формулы III или IV.

## (Признак 10)

Способ по пункту 9, где активирующий агент выбирают из соединения формулы III или IV, где X является S.

## (Признак 11)

Способ по пункту 7, где активирующий агент выбирают из группы, состоящей из мочевины, тиомочевины, тиацетамида, тиобензамида, N-метилтиомочевины, 1,3-диметилтиомочевины, 2-имидазолидинтиона, N-метилтиоацетамида, бензамида и  $(i\text{PrO})_3\text{B}$ .

## (Признак 12)

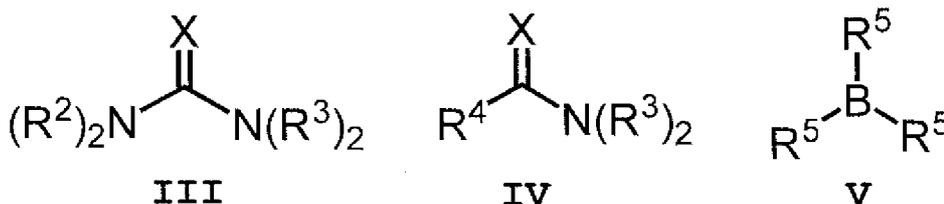
Способ по любому из признаков 7-11, где количество активирующего агента составляет от 1 до 10% моль.

(Признак 13)

Способ по пункту 1, где  $R^1$  выбирают из  $C_{1-6}$  алкоксиметила,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонила, бензила, фенилоксиметила, который может быть необязательно замещен, по крайней мере, одним атомом галогена, и тетрагидропиранила;

хлорирующий агент выбирают из группы, состоящей из трихлоризоциануровой кислоты, N-хлорсукцинимида и 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина; и

активирующий агент выбирают из группы, состоящей из соединений формул III, IV и V:



где  $R^2$  и  $R^3$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{6-14}$  арила, и каждый из  $R^2$  или  $R^3$  является независимым; или альтернативно, один из  $R^2$  и один из  $R^3$  могут быть объединены с образованием насыщенного 5- или 6-членного гетеромоноцикла, содержащего два атома азота.

$R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{6-14}$  арила;

$R^5$  является  $C_{1-6}$  алкокси; и

X является O или S.

(Признак 14)

Способ по любому из признаков 1-13, где хлорирование проводят в растворителе, выбранном из группы, состоящей из сложных эфиров, нитрилов, галогенированных углеводов и любых их смесей.

(Признак 15)

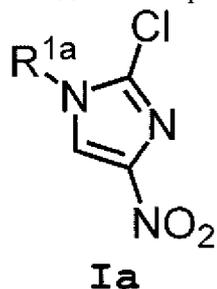
Способ по любому из признаков 1-14, где дехлорирующий агент добавляют после хлорирования соединения формулы II.

(Признак 16)

Способ по любому из признаков 1-15, дополнительно содержащий стадию снятия защиты соединения формулы I с получением 2-хлор-4-нитроимидазола.

(Признак 17)

Соединения формулы Ia:



где R<sup>1a</sup> выбирают из C<sub>1-6</sub> алкоксиметила, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонила, фенилоксиметила и тетрагидропиранила, каждый из которых может быть необязательно замещен, по крайней мере, одним атомом галогена.

(Признак 18)

Соединение по признаку 17, где R<sup>1a</sup> выбирают из этоксиметила, трет-бутоксикарбонила, 3-Cl-фенилоксиметила и тетрагидропиранила.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "атом галогена", применяемый здесь, включает, например, фтор, хлор, бром и йод.

Термин "C<sub>1-6</sub> алкил", применяемый здесь, означает прямую или разветвленную алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, и может составлять часть других групп. Термин конкретно включает, например, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, неопентил, 2-метилпропил, 1,1-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изо-гексил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил. В некоторых вариантах C<sub>1-6</sub> алкилом может быть метил, этил, н-пропил или трет-бутил.

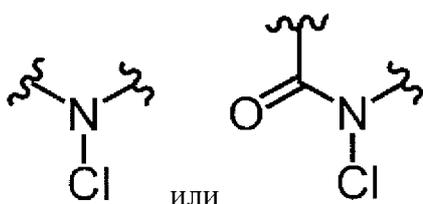
Термин "C<sub>1-6</sub> алкокси", применяемый здесь, означает прямую или разветвленную алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, и может составлять часть других групп. Термин конкретно включает, например, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, изо-пентилокси, неопентилокси, н-гексилокси, изо-гексилокси и 3-метилпентилокси.

Термин "C<sub>1-6</sub> алканоил", применяемый здесь, означает карбонильную группу, замещенную определенным выше "C<sub>1-6</sub> алкилом", и может составлять часть других групп.

Термин "C<sub>6-14</sub> арил", применяемый здесь, означает моно-, би- или трициклическую ароматическую углеводородную группу, имеющую 6-14 атомов углерода, и может составлять часть других групп. Термин конкретно включает, например, фенил, нафтил, антрил, флуоренил и фенантрил. В некоторых вариантах, арилом может быть C<sub>6-10</sub> арил. В других вариантах, C<sub>6-14</sub> арилом может быть фенил.

Термин "аралкил", применяемый здесь, означает прямую или разветвленную алкильную группу, имеющую, по крайней мере, один, предпочтительно, 1-3, атомов углерода, которые замещены моно-, би- или трициклическими ароматическими углеводородными группами, и могут составлять часть других групп. В некоторых вариантах, аралкилом может быть C<sub>6-14</sub> аралкил. Типовые аралкилы включают бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 1-нафтилметил и 2-нафтилметил.

Термин "хлорирующий агент", применяемый здесь, означает 5-7-членный гетероцикл, содержащий одну или более из следующих хлоримидных или амидных групп в кольце:



которые могут хлорировать 4-нитроимидазолы. Типовой хлорирующий агент конкретно включает трихлоризоциануровую кислоту, N-хлорсукцинимид и 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин.

Термин "гетеромоноцикл" или "гетеромоноциклил", применяемый здесь, означает 5-7-членное гетеромоноциклическое кольцо или группу, которая может быть насыщенной или частично ненасыщенной, где кольцо или группа содержит, по крайней мере, один атом азота, и необязательно дополнительно содержит, по крайней мере, один гетероатом, выбранный из кислорода или серы. Типовой гетеромоноцикл включает пирролидин, пиперидин, азепан, имидазолин, имидазолидин, дигидротриазин, триазациклогексан, оксазолидин, морфолин, тиазолидин и дигидротиазин. В некоторых вариантах, гетеромоноцикл или гетеромоноциклил может быть необязательно замещен, по крайней мере, одну группу, выбранную из хлора или оксо. В других вариантах, гетеромоноцикл или гетеромоноциклил является насыщенным 5- или 6-членным гетеромоноциклом, содержащим, по крайней мере, один, предпочтительно, два или три атома азота.

Термин "гидроксиды щелочных металлов", применяемый здесь, включает гидроксид натрия, гидроксид калия и гидроксид цезия.

Термин "гидриды щелочных металлов" применяемый здесь, включает гидрид натрия, гидрид калия и гидрид цезия.

Термин "карбоксилаты щелочных металлов" применяемый здесь, включает ацетат натрия, ацетат калия и бутират натрия.

Термин "карбонаты щелочных металлов" применяемый здесь, включает карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и карбонат лития.

Термин "гидрокарбонаты щелочных металлов" применяемый здесь, включает гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и гидрокарбонат цезия.

Термин "фосфаты щелочных металлов" применяемый здесь, включает фосфат натрия и фосфат калия.

Термин "гидрофосфаты щелочных металлов" применяемый здесь, включает гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия и гидрофосфат цезия.

Термин "ароматические амины" применяемый здесь, включает пиридин и лутидин.

Термин "третичные амины" включают триэтиламин, трипропиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, циклогексилдиметиламин, 4-диметиламинопиридин, N, N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилпирролидин, N-метилморфолин, тетраметилэтилендиамин, тетраметилпропилендиамин и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (диазабициклоундецен).

Термин "амиды металла" применяемый здесь, включает диизопропиламид лития и

гексаметилдисилазид лития.

Термин "алкоксиды металла" применяемый здесь, включает метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия и феноксид натрия.

Термин "углеводороды" применяемый здесь, включает алифатические углеводороды, такие как гексан и пентан; алициклические углеводороды, такие как циклопентан и циклогексан; и ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол.

Термин "галогенированные углеводороды" применяемый здесь, включает хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан и тетрахлорэтан.

Термин "спирты" применяемый здесь, включает метанол, этанол, изопропанол, пропанол и трет-бутанол.

Термин "простые эфиры" применяемый здесь, включает цепочечные простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, дибутиловый эфир и дифениловый эфир; и циклические эфиры, такие как 1,4-диоксан и тетрагидрофуран.

Термин "сложные эфиры" применяемый здесь, включает этилацетат, н-пропилацетат и этилпропионат.

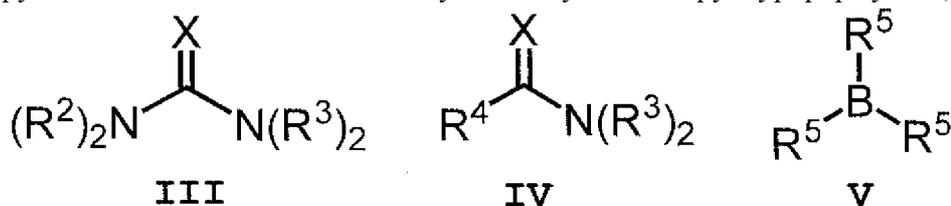
Термин "кетоны" применяемый здесь, включает ацетон, метилэтилкетон и метилизобутилкетон.

Термин "амиды" применяемый здесь, включает N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид и N-метил-2-пирролидон.

Термин "нитрилы" применяемый здесь, включает ацетонитрил и пропионитрил.

Термин "сульфоксиды" применяемый здесь, включает диметилсульфоксид.

Термин "активирующий агент" применяемый здесь означает добавку, которая может применяться в сочетании с хлорирующим агентом на стадии хлорирования. Такой активирующий агент может иметь одну из следующих структур формул III, IV и V:



где  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила, и каждый из  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  является независимым; или альтернативно, один из  $\text{R}^2$  и один из  $\text{R}^3$  могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного гетеромоноцикла;

$\text{R}^4$  выбирают из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила;

$\text{R}^5$  является  $\text{C}_{1-6}$  алкокси; и

X является O или S. 5- или 6-членный гетеромоноцикл включает, например, насыщенное или частично ненасыщенное 5- или 6-членное гетеромоноциклическое кольцо, содержащее два или три атома азота в кольце. Типовой 5- или 6-членный гетеромоноцикл в активирующем агенте включает имидазолидин, дигидротриазин или триазациклогексан. Типовой активирующий агент включает мочевины, тиомочевину, тиоацетамид,

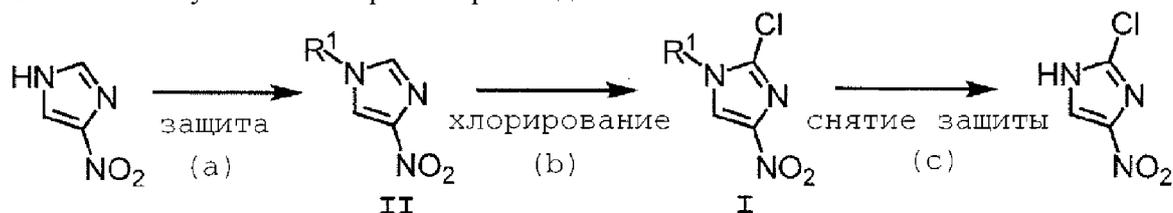
тиобензамид, N-метилтиомочевину, 1,3-диметилтиомочевину, 2-имидазолидинтион, N-метилтиоацетамид, бензамид и  $(iPrO)_3B$ .

Термин "дехлорирующий агент" применяемый здесь включает любые агенты, которые могут снижать образование побочных продуктов, в частности, ди-хлорированных побочных продуктов, в реакции хлорирования, и могут повышать выход моно-хлорированных продуктов. Типовой дехлорирующий агент включает сульфит натрия и тиосульфат натрия.

#### ОБЩАЯ МЕТОДИКА

Производные 2-хлор-4-нитроимидазола, представленные формулой I, могут быть получены хлорированием N-защищенных 4-нитроимидазолов, представленных формулой II. N-защищенные 4-нитроимидазолы могут быть получены защитой 4-нитроимидазола. С производных 2-хлор-4-нитроимидазола может быть снята защита с получением 2-хлор-4-нитроимидазола, который является полезным промежуточным соединением для получения Деламанида. В некоторых вариантах, ряд реакций иллюстрирован на схеме 1. Способы в соответствии с данным изобретением, однако, не ограничены им.

Схема 1: Получение 2-хлор-4-нитроимидазола



На схеме R<sup>1</sup> имеет то же значение, которое определено в Признаке 1.

На стадии (a), N-защищенный 4-нитроимидазол формулы II может быть получен защитой 4-нитроимидазола защитной группой, R<sup>1</sup>, на атоме азота в положении 1 в реакции с R<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>, где X<sup>1</sup> является подходящей уходящей группой, такой как атом галогена, в инертном растворителе, в присутствии основания. Подходящая N-защитная группа для 4-нитроимидазола может улучшить селективность хлорирования и выход продуктов хлорирования, а также выход продуктов со снятой защитой на следующих стадиях. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> включает, например, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкильную группу, такую как C<sub>1-6</sub> алкоксиметил; C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкил, такой как 2-метоксиэтоксиметил (МЭМ); C<sub>1-6</sub> алканоилоксиметильную группу, такую как пивалоилоксиметил; C<sub>6-14</sub> аралкильную группу, такую как бензил; C<sub>6-10</sub> арилокси-C<sub>1-6</sub> алкил, такой как феноксиметил; C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); C<sub>6-14</sub> аралкилоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz); C<sub>6-10</sub> арилкарбонил, такой как бензоил; C<sub>1-6</sub> алкилсульфонил, такой как метансульфонил; и C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арилсульфонил, такой как п-толуолсульфонил, каждый из которых может быть необязательно замещен, по крайней мере, одним атомом галогена, в частности, одним - тремя атомами галогена. В некоторых вариантах, X<sup>1</sup> предпочтительно выбирают из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода.

На стадии (a), R<sup>1</sup> также может быть введен в 4-нитроимидазол любыми

альтернативными методами, известными в данной области техники. Например, соединение формулы II, где  $R^1$  является тетрагидропиранилом (ТГП), может быть получено взаимодействием 4-нитроимидазола с дигидропираном.

Альтернативно, 4-нитроимидазол может взаимодействовать с производным димера,  $R-X^2-R$ , где  $R$  является  $C_{1-6}$  алкокси или  $C_{1-6}$  алкоксикарбонилем, и  $X^2$  является  $-CH_2-$  или  $-O-$ , вместо  $R^1-X^1$ , с получением соединения формулы II. В некоторых вариантах,  $R-X^2-R$  является диэтоксиметаном или  $Woc_2O$ .

Защищающий реагент,  $R^1-X^1$  или  $R-X^2-R$ , может быть подходящим образом выбран с точки зрения стабильности защитной группы во время стадии хлорирования (b), так как реакция хлорирования может занимать относительно большой период времени (например, 24 часа или более). В некоторых вариантах, защитная группа  $R^1$  может легко удаляться на стадии снятия защиты (c).

Основание, применяемое на стадии (a), включает, например, гидроксиды щелочных металлов, гидриды щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, гидрокарбонаты щелочных металлов, гидрофосфаты щелочных металлов, ароматические амины, третичные амины, амиды металлов, алкоксиды металлов, и могут быть смесью любых двух или более из них в подходящем соотношении. Применяемое количество основания обычно составляет 1-10 молярных эквивалентов, предпочтительно, 1-5 молярных эквивалентов, относительно 4-нитроимидазола. В некоторых вариантах, на этой стадии применяют гидрид натрия, карбонат калия или триэтиламин.

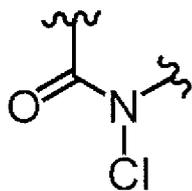
Инертный растворитель, применяемый на этой стадии, включает, например, углеводороды, галогенированные углеводороды, простые эфиры, сложные эфиры, кетоны, спирты, воду, амиды, нитрилы и сульфоксиды, и могут быть смесью любых двух или более из них в подходящем соотношении. В некоторых вариантах, на этой стадии применяют дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат, диметилформамид или ацетонитрил.

Температура реакции на этой стадии может составлять, например, в интервале  $20^\circ C$ - $110^\circ C$ . Время реакции на этой стадии может составлять, например, от 0,5 часа до 16 часов.

На стадии (b), соединение формулы I может быть получено хлорированием соединения формулы II хлорирующим агентом в инертном растворителе в присутствии активирующего агента. В некоторых вариантах, применяют соединение формулы II, где  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкоксиметила, бензила, ТГП,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонила и фенилоксиметила, которые могут быть необязательно замещены, по крайней мере, одним атомом галогена, в частности, одним-тремя атомами галогена. В других вариантах, применяют соединение формулы II, где  $R^1$  выбирают из  $C_{1-6}$  алкоксиметила, бензила, ТГП,  $Woc$  или 3-Cl-феноксиметила. В дополнительных других вариантах, применяют соединение формулы II, где  $R^1$  является метоксиметилом, этоксиметилом или пропоксиметилом.

Хлорирующий агент, применяемый на этой стадии, может улучшать селективность

или реакционную способность хлорирования. В некоторых вариантах, хлорирующим агентом является 5-7-членный гетеромоноцикл, содержащий одну или более из следующих амидных групп в кольце:



Хлорирующий агент включает, конкретно, трихлоризоциануровую кислоту (ТХИЦК), N-хлорсукцинимид (NCS) и 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (ДХДМГ). В некоторых вариантах, хлорирующим агентом является 5- или 6-членный гетеромоноцикл, содержащий одну или более, предпочтительно, две или три, хлоримидных групп или амидных групп. Примером такого хлорирующего агента является ТХИЦК или ДХДМГ. В других вариантах, хлорирующим агентом является ТХИЦК. В некоторых вариантах, количество хлорирующего агента варьируется от 0,3 до 3 эквивалентов относительно соединения формулы II. Количество хлорирующего агента может быть скорректировано так, чтобы включать стехиометрическое количество или более хлора, например, 1-3 эквивалента хлора, в хлорирующем агенте относительно соединения формулы II. Если хлорирующий агент содержит два атома хлора в молекуле, количество хлорирующего агента может составлять, например, 0,5-2 эквивалента относительно соединения формулы II. Если хлорирующий агент содержит три атома хлора в молекуле, количество хлорирующего агента может составлять, например, 0,3-2 эквивалента относительно соединения формулы II. При применении ТХИЦК, где одна молекула содержит три атома хлора, 0,3-2 эквивалента ТХИЦК, например, может быть добавлено относительно количества соединения формулы II. В некоторых вариантах, количество ТХИЦК составляет 0,5-0,8 эквивалента.

Стадия хлорирования (b) может проводиться в присутствии активирующего агента для улучшения электроположительного свойства хлора хлорирующего агента и улучшения селективности хлорирования или реакционной способности соединения формулы II. В некоторых вариантах, активирующий агент выбирают из соединения формулы III или IV. В других вариантах, активирующий агент выбирают из соединения формулы III, где, по крайней мере, один из  $R^2$  и  $R^3$  является водородом, или соединения формулы IV, где, по крайней мере, один из  $R^3$  является водородом. В дополнительных вариантах, активирующий агент выбирают из соединения формулы III или IV где X является S. В дополнительных других вариантах, активирующий агент включает мочевины, тиомочевины, тиоацетамид, тиобензамид, N-метилтиомочевину, 1,3-диметилтиомочевину, 2-имидазолидинтион, N-метилтиоацетамид, бензамид и  $(iPrO)_3B$ . В дополнительных других вариантах, активирующий агент включает тиомочевину, тиоацетамид, тиобензамид, N-метилтиомочевину, 1,3-диметилтиомочевину, 2-имидазолидинтион и N-метилтиоацетамид. В дополнительных других вариантах, активирующий агент включает тиомочевину, тиобензамид, N-метилтиомочевину, 1,3-

диметилтиомочевину и 2-имидазолидинтион. Количество активирующего агента может составлять, например, от 0,1 до 100% моль на соединение формулы II. В некоторых вариантах, количество активирующего агента составляет от 1 до 10% моль.

Применение активирующего агента может увеличить скорость реакции агент и улучшить региоселективность реакции хлорирования для снижения количества непрореагировавших исходных материалов или образования побочных продуктов, таких как N-замещенные 5-хлорированные и 2,5-дихлорированные нитроимидазолы. В некоторых вариантах, применение активирующего агента может снизить образование побочных продуктов на вплоть до 20%. В других вариантах, применение активирующего агента может снизить образование побочных продуктов на вплоть до 10%.

Эта стадия может проводиться в подходящем растворителе. Такой растворитель включает, например, сложные эфиры, нитрилы, галогенированные углеводороды и любые их смеси. В некоторых вариантах, растворитель может быть выбран из группы, состоящей из этилацетата, н-пропилацетата, ацетонитрила, дихлорэтана, тетрачлорэтана и любых их смесей. В других вариантах, растворителем на этой стадии является этилацетат, ацетонитрил, дихлорэтан или любые их смеси. Количество растворителя может составлять, например, от 3 до 20 объемных частей на 1 массовую часть исходного субстрата (*т.е.* соединения формулы II), здесь обозначенные как 3-20 Об. (*т.е.* мл/г исходного субстрата). Предпочтительное количество растворителя может составлять от 5 до 15 Об. Более предпочтительно, количество растворителя может составлять от 7 до 13 Об. Растворитель, применяемый на этой стадии, может быть сухим, и содержание воды в растворителе может составлять, например, 0,5% или менее, и, предпочтительно, 0,1% или менее.

Температура реакции на стадии (b) может составлять, например, от комнатной температуры до 150°C. Предпочтительная температура реакции может составлять от 60°C до 80°C, более предпочтительно, от 60°C до 70°C.

Время реакции на стадии (b) может составлять, например, от 2 часов до 48 часов. Предпочтительное время реакции может составлять от 14 часов до 24 часов.

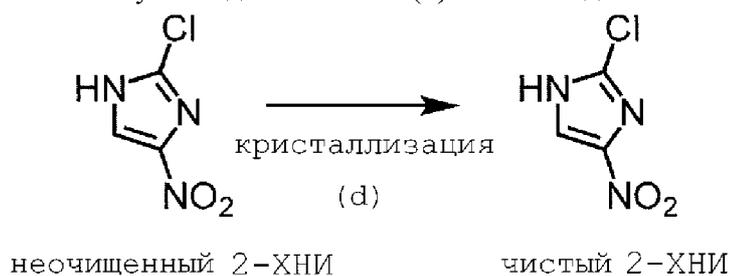
Стадия хлорирования (b) предпочтительно может проводиться в условиях, в которых соединение формулы II может быть селективно и реакционно хлорировано, и образование побочных продуктов, например, N-защищенного 5-хлор-4-нитроимидазола и N-защищенного 2,5-дихлор-4-нитроимидазола, может подавляться. Сочетание хлорирующего агента и активирующего агента может давать хорошую региоселективность и реакционную способность хлорирования, и меньшее образование побочных продуктов на этой стадии. В некоторых вариантах, применяют сочетание ТХИЦК и тиомочевины. Добавление дехлорирующего агента, такого как сульфит натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ), после хлорирования на этой стадии также может снизить образование побочных продуктов, в частности, дихлорированного побочного продукта.

На стадии (c), 2-хлор-4-нитроимидазол (2-ХНИ) может быть получен снятием защиты с соединения формулы I. Эта стадию может быть проведена в кислых условиях,

*m.e.* в присутствии кислоты. Такая кислота включает, например, водную хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФК) и серную кислоту. Предпочтительной кислотой может быть концентрированная хлористоводородная кислота.

Температура реакции на этой стадии может составлять, например, от комнатной температуры до 150°C. Предпочтительная температура реакции может быть в интервале от 70°C до 110°C. Время реакции на этой стадии может составлять, например, от 1 часа до 24 часов. Предпочтительное время реакции может составлять от 1 часа до 5 часов.

Способ получения производных 2-хлор-4-нитроимидазола может дополнительно включать обычную стадию очистки (d) после стадии снятия защиты (c).



Стадия очистки (d) может проводиться согласно любым обычным способам, таким как кристаллизация, необязательно в сочетании с адсорбцией со смолой. Такой смолой может быть любая смола, которая может адсорбировать или удалять примеси, такие как непрореагировавшие исходные материалы и побочные продукты. Типовая смола конкретно включает ионообменную смолу и синтетическую адсорбирующую смолу. В некоторых вариантах, такой смолой может быть Amberlite™ XAD4, Amberlite™ XAD7HP и Amberlyst™ A21, которые могут быть получены из коммерческих источников (например, The Dow Chemical Company и Sigma-Aldrich Co. LLC.).

Применяемые здесь аббревиатуры показаны ниже.

НИМ: 4-нитроимидазол

2-ХНИ: 2-хлор-4-нитроимидазол

5-ХНИ: 5-хлор-4-нитроимидазол

2,5-ДХНИ: 2,5-дихлор-4-нитроимидазол

ДХНИ: дихлорнитроимидазол

ЭМ-НИМ: 1-этоксиметил-4-нитроимидазол

ЭМ-ХНИ: 1-этоксиметил-2-хлор-4-нитроимидазол

ЭМ-5-ХНИ: 1-этоксиметил-5-хлор-4-нитроимидазол

ЭМ-2,5-ДХНИ: 1-этоксиметил-2,5-дихлор-4-нитроимидазол

ТПП: тетрагидропиранил

ТХИЦК: трихлоризоциануровая кислота

NCS: N-хлорсукцинимид

ДХДМГ: 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин

Ас: ацетил

Вос: трет-бутоксикарбонил

Cbz: бензилоксикарбонил  
Tos: п-толуолсульфонил  
Ms: метансульфонил  
Bn: бензил  
Bz: бензоил  
АЦН: ацетонитрил  
MeCN: ацетонитрил  
EtOAc: этилацетат  
ДХЭ: дихлорэтан  
ЦПМЭ: циклопентилметилловый эфир  
MeOAc: метилацетат  
EtOAc: этилацетат  
n-PrOAc: н-пропилацетат  
OctOAc: октилацетат  
ТГФ: тетрагидрофуран  
EtOH: этанол  
DMAc: диметилацетамид  
DMSO: диметилсульфоксид  
DMF: диметилформаид  
NMP: N-метил-2-пирролидон  
ДГП: дигидропиран  
ТФК: трифторуксусная кислота  
ТЭА: триэтиламин  
DMAП: 4-диметиламинопиридин

### **Примеры**

Конкретные способы получения производных 2-хлор-4-нитроимидазола показаны в качестве примеров ниже. Данное изобретение не предназначено для ограничения следующими примерами.

ЯМР спектр измеряют на спектрометре ПФ-ЯМР BRUKER AVANCE 3 (600 МГц,  $^1\text{H}$  при 600,17 МГц и  $^{13}\text{C}$  при 150,04 МГц) в  $\text{CD}_3\text{OD}$  при 25°C.

Масс спектр измеряют на SQD2 спектрометре WATERS.

Условия ВЭЖХ следующие.

#### Подвижная фаза:

MF A: метанол/вода/фосфорная кислота; 150/850/2 мл

MF B: ацетонитрил

Растворитель для образца: метанол

#### Условия ВЭЖХ:

Колонка: Purospher STAR C18, 150×4,6 мм, 5 мкм

Скорость потока: 1 мл/мин

Впрыск: 5 мкл

Длительность: 35 мин

Задержка: 10 мин

Длина волны: 220 нм

Температура колонки: 30°C

ГРАДИЕНТНОЕ ЭЛЮИРОВАНИЕ:

[Таблица 1]

Время (мин)	% MF A	% MF B
0	100	0
8	100	0
20	30	70
30	30	70
30,02	100	0
35	100	0

Пример 1: Синтез N-защищенных 4-нитроимидазолов

1-Вос-4-нитроимидазол (Вос-НИМ) синтезируют взаимодействием 4-нитроимидазола (20 г) с Вос<sub>2</sub>O (42,4 г) в присутствии ДМАП (2,16 г). Реакцию проводят в дихлорметане (300 мл) при температуре окружающей среды. После экстрагирования разбавленной лимонной кислотой, органическую фазу выпаривают с получением желаемого Вос-НИМ с 96% выходом.

ЭР-МС рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 213,19 [M-H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> найдено 214,10

1-ТПП-4-нитроимидазол (ТПП-НИМ) синтезируют взаимодействием 4-нитроимидазола (11,3 г) с дигидропираном (18,3 мл) в присутствии п-толуолсульфоновой кислоты (0,5 г) в качестве катализатора. Реакцию проводят в этилацетате (200 мл) при температуре окружающей среды. После гашения триметиламином (0,35 мл) реакционную смесь фильтруют и выпаривают с получением неочищенного ТПП-НИМ. Продукт очищают кристаллизацией с ацетонитрилом/гексаном с получением 54% ТПП-НИМ.

ЭР-МС рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 197,19 [M-H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> найдено 198,12

1-(3-Cl-PhO-CH<sub>2</sub>)-4-НИМ синтезируют взаимодействием 4-нитроимидазола (1,13 г) с 3-Cl-PhO-CH<sub>2</sub>-хлоридом (2,3 г) в присутствии триметилamina (1,67 мл). Реакцию проводят в этилацетате (10 мл) при температуре окружающей среды. После экстрагирования водой органическую фазу выпаривают с получением желаемого продукта с 74% выходом.

ЭР-МС рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 253,0, [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> найдено 254,0

Пример 2: Синтез 1-этоксиметил-4-нитроимидазола (ЭМ-НИМ)

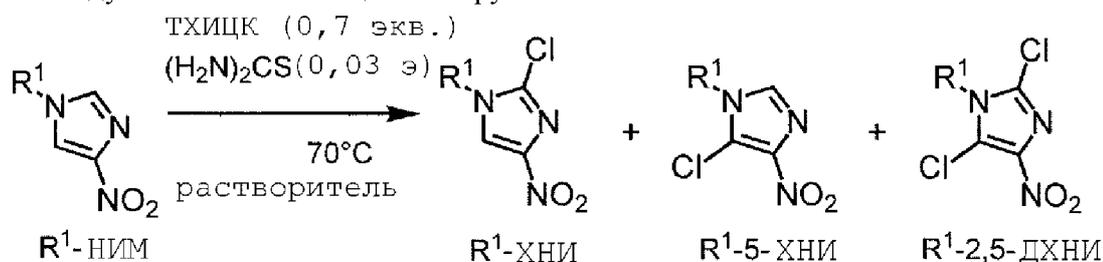
Диэтоксиметан (197,6 г) и ZnBr<sub>2</sub> (0,57 г) помещают в сухой реакционный сосуд и охлаждают до 10°C. AcCl (129 г) медленно добавляют в реакционную смесь в течение 0,5-1 ч, пока температура не превышает 40°C, и затем перемешивают в течение 0,5 ч. Добавляют НИМ (143 г) и EtOAc (830 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Затем Et<sub>3</sub>N (212 мл) медленно добавляют в течение 0,5-1 ч, пока температура не

превышает 40°C и перемешивают в течение 15 мин. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 70°C. После охлаждения до 40°C медленно добавляют другую порцию Et<sub>3</sub>N (35 мл). Затем реакционную смесь фильтруют над Целитом (зарегистрированный товарный знак), добавляют воду и экстрагируют дважды EtOAc. Выпаривание органических фаз дает ЭМ-НИМ.

ЭР-МС рассчитано для C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 171,15 [M-H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> найдено 172,08

Пример 3: Действие защитных групп при хлорировании

Исследуют несколько защитных групп.



На схеме эквивалентные количество даны относительно исходного материала, R<sup>1</sup>-НИМ.

ТХИЦК (0,7 экв.) и тиомочевину (0,03 экв.) добавляют к раствору R<sup>1</sup>-4-нитроимидазола (1 экв.) в растворителе (8 Об). Реакционный сосуд плотно закрывают, и полученную смесь выдерживают при перемешивании при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения и фильтрации через Целит (зарегистрированный торговый знак), аликвоту раствора выпаривают и применяют для измерения ВЭЖХ.

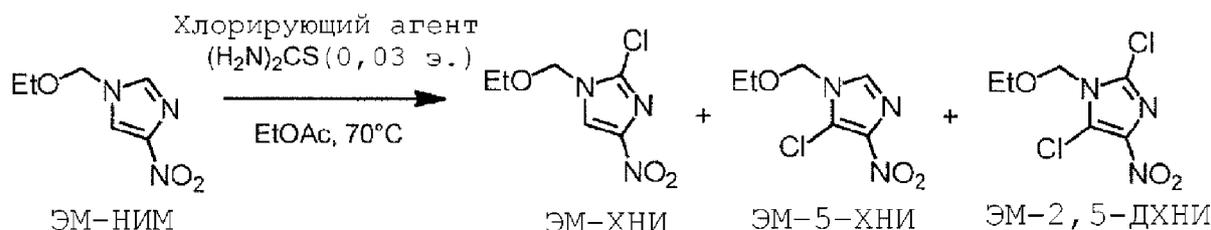
[Таблица 2]

Таблица 2: хлорирование разных защищенных 4-нитроимидазолов - композиция реакционной смеси			
Защитные группы	ВЭЖХ неочищенной РС (% площади)		
	R <sup>1</sup> -ХНИ	R <sup>1</sup> -5-ХНИ	R <sup>1</sup> -2,5-ДХНИ
Примеры			
Этоксиметил	61	2	4
Бензил	42	18	10
ТГП	54	20	7
Вос	40	18	3
3-Cl-Pho-CH <sub>2</sub> -	49	9	7
Сравнительный пример			
Н	2	0,4	н.о.

н.о. = не определено

Пример 4: Действие хлорирующих агентов при хлорировании

Влияние хлорирующего агента исследуют. Три соединения хлоримида исследуют как потенциально подходящие агенты для прямого хлорирования, как показано ниже.



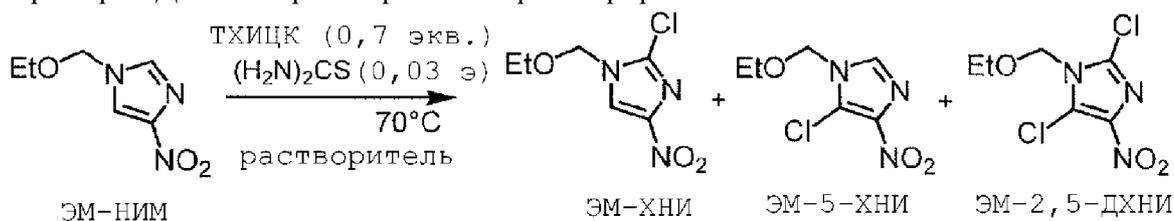
На схеме эквивалентные количества даны относительно исходного материала, ЭМ-НИМ.

Хлорирующий агент, выбранный из ТХИЦК: 0,7 экв., NCS: 2 экв. или ДХДМГ: 1 экв., и тиомочевину (0,03 экв.) добавляют к раствору N-этоксиметил-4-нитроимидазола (1 экв.) в этилацетате (8 об.). Реакционный сосуд плотно закрывают, и полученную смесь выдерживают при перемешивании при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения и фильтрации через Целит (зарегистрированный торговый знак), аликвоту раствора выпаривают и применяют для измерения ВЭЖХ. Если применяют ТХИЦК, ВЭЖХ неочищенной реакционной смеси показывает, что наблюдается 63% ЭМ-ХНИ, 3% ЭМ-5-ХНИ и 4% ЭМ-2,5-ДХНИ.

[Таблица 3]

Соединения	ЯМР спектр
ЭМ-ХНИ	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО) δ 8,71 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,55 (кв, 2H), 1,11 (т, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (ДМСО) δ 144,71, 131,89, 123,85, 76,37, 64,48, 14,57.
ЭМ-5-ХНИ	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО) δ 8,20 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,53 (кв, 2H), 1,10 (т, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (ДМСО) δ 141,86, 136,57, 119,03, 75,01, 64,33, 14,58.
ЭМ-2,5-ДХНИ	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,47 (с, 2H), 3,60 (кв, 2H), 1,13 (т, 3H).

Пример 5: Действие растворителей при хлорировании



Исследуют несколько растворителей. Среди многих тестированных растворителей, ацетонитил, хлорированные растворители и сложные эфиры дают желаемый ЭМ-ХНИ с хорошей селективностью (см. таблицу 4).

ТХИЦК (0,7 экв.) и тиомочевину (0,03 экв.) добавляют к раствору N-этоксиметил-4-нитроимидазола (1 экв.) в растворителе (8 Об). Реакционный сосуд плотно закрывают, и полученную смесь выдерживают при перемешивании при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения и фильтрации через Целит (зарегистрированный торговый знак), аликвоту раствора выпаривают и применяют для измерения ВЭЖХ.

[Таблица 4]

Таблица 4: хлорирование в различных растворителях - композиция реакционной смеси



(24%) чистого 2-ХНИ.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H)

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  147,8, 132,8, 120,6

ЭР-МС рассчитано для  $\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$  147,51 [M-H]<sup>-</sup> найдено 145,86

Пример 8: Синтез 2-хлор-4-нитро-1H-имидазола

Трихлоризоциануровую кислоту (40,67 г) и тиомочевину (0,57 г) добавляют к раствору N-этоксиметил-4-нитроимидазола (42,79 г) в этилацетате (340 мл). Реактор плотно закрывают, и полученную смесь выдерживают при перемешивании при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения и фильтрации через Целит (зарегистрированный торговый знак), фильтрат выпаривают с получением 58,9 г маслянистого промежуточного соединения. Затем добавляют хлористоводородную кислоту (33 мл), и полученную смесь выдерживают при перемешивании при 60°C в течение 3 ч. После разбавления этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл), pH доводят до 1-1,5 добавлением раствора гидроксида натрия. Слои разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×60 мл). Собранные органические экстракты выпаривают при пониженном давлении с получением 44,2 г неочищенного продукта. Добавляют еще хлористоводородную кислоту (22 мл), воду (11 мл) и метанол (80 мл), и полученную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником. 80 мл растворителей медленно дистиллируют, и полученную суспензию охлаждают до 20-25°C. Затем смесь перемешивают на ледяной охлаждающей бане в течение 2 ч, фильтруют и промывают метанолом/водой с получением 11,4 г (31%) желаемого 2-хлор-4-нитро-1H-имидазола (чистота ВЭЖХ: 99%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  14,17 (с, 1H), 8,40 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  145,90, 130,71, 121,10.

Пример 9: Синтез 2-хлор-4-нитро-1H-имидазола

Трихлоризоциануровую кислоту (5,23 кг) и тиомочевину (73,4 г) добавляют к раствору N-этоксиметил-4-нитроимидазола (5,5 кг) в этилацетате (55 л). Реактор плотно закрывают, и полученную смесь выдерживают при перемешивании при 65-70°C в течение 16 ч. После охлаждения и фильтрации через Целит (зарегистрированный торговый знак), фильтрат добавляют к раствору сульфита натрия (10,12 кг) в воде (50 л) при 60-65°C. Слои разделяют, и водную фазу снова экстрагируют этилацетатом (20 л). Объединенные органические экстракты выпаривают при пониженном давлении с получением 3,25 кг маслянистого продукта. Добавляют хлористоводородную кислоту (5,51 л) и воду (3,67 л), и полученный раствор нагревают до кипения с обратным холодильником. Затем 3,5 л растворителей дистиллируют в течение 2 часов, и смесь медленно охлаждают до температуры окружающей среды. Кристаллизацию проводят при перемешивании и выдерживании температуры 0-5°C в течение 8 часов. Суспензию фильтруют, промывают водой (2×1,5 л) и сушат при 60°C с получением 1456 г (30,7%) желаемого 2-хлор-4-нитро-1H-имидазола (чистота ВЭЖХ: 99,75%).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  14,12 (с, 1H), 8,39 (с, 1H).

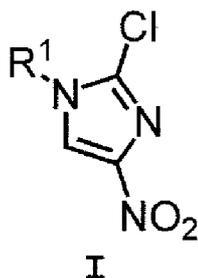
$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  145,87, 130,66, 121,05.

**Промышленная применимость**

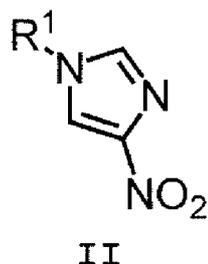
Способы получения производных 2-хлор-4-нитроимидазола, описанных здесь, могут применяться для промышленного производства противотуберкулезного лекарственного средства, деламанида, с низкой себестоимостью.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы I:



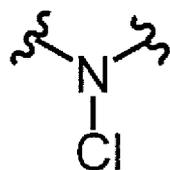
где R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алканоилоксиметила, C<sub>6-14</sub> аралкила, C<sub>6-10</sub> арилокси-C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонила, C<sub>6-10</sub> арилкарбонила, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонила, C<sub>1-6</sub> алкил-C<sub>6-10</sub> арилсульфонила и тетрагидропиранила, каждый из которых может быть необязательно замещен, по крайней мере, один атом галогена, включающий хлорирование соединения формулы II:



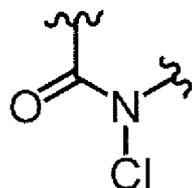
с хлорирующим агентом и активирующим агентом с получением соединения формулы I.

2. Способ по пункту 1, где R<sup>1</sup> выбирают из C<sub>1-6</sub> алкоксиметила, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонила, бензила, фенилоксиметила и тетрагидропиранила, каждый из которых может быть необязательно замещен, по крайней мере, одним атомом галогена.

3. Способ по любому из пунктов 1 или 2, где хлорирующим агентом является 5- или 6-членный гетеромоноцикл, содержащий одну или более следующих хлоримидных групп в кольце:

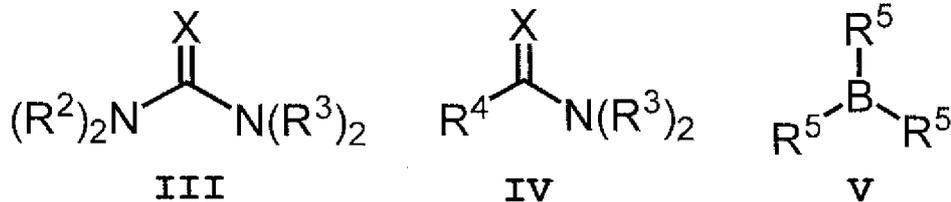


4. Способ по любому из пунктов 1 или 2, где хлорирующим агентом является 5- или 6-членный гетеромоноцикл, содержащий одну или более следующих амидных групп в кольце:



5. Способ по любому из пунктов 1-4, где хлорирующий агент выбирают из группы, состоящей из трихлоризоциануровой кислоты, N-хлорсукцинимида и 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина.

6. Способ по любому из пунктов 1-5, где активирующий агент выбирают из группы, состоящей из соединений формул III, IV и V:



где  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила, и каждый из  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  является независимым; или альтернативно, один из  $\text{R}^2$  и один из  $\text{R}^3$  могут быть объединены с образованием 5- или 6-членного гетеромоноцикла;

$\text{R}^4$  выбирают из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила;

$\text{R}^5$  является  $\text{C}_{1-6}$  алкокси; и

X является O или S.

7. Способ по пункту 6, где  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила, и каждый из  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  является независимым; или альтернативно, один из  $\text{R}^2$  и один из  $\text{R}^3$  могут быть объединены с образованием насыщенного 5- или 6-членного гетеромоноцикла, содержащего два атома азота.

8. Способ по любому из пунктов 6 или 7, где активирующий агент выбирают из соединения формулы III или IV.

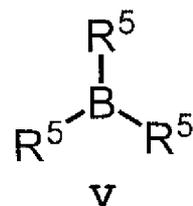
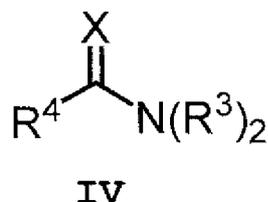
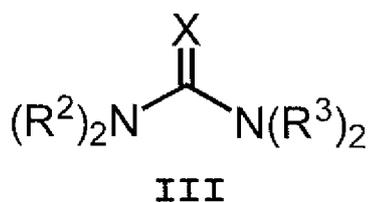
9. Способ по пункту 8, где активирующий агент выбирают из соединения формулы III или IV, где X является S.

10. Способ по пункту 6, где активирующий агент выбирают из группы, состоящей из мочевины, тиомочевины, тиоацетамида, тиобензамида, N-метилтиомочевины, 1,3-диметилтиомочевины, 2-имидазолидинтиона, N-метилтиоацетамида, бензамида и  $(i\text{PrO})_3\text{B}$ .

11. Способ по пункту 1, где  $\text{R}^1$  выбирают из  $\text{C}_{1-6}$  алкоксиметила,  $\text{C}_{1-6}$  алкоксикарбонила, бензила, фенилоксиметила, который может быть необязательно замещен, по крайней мере, одним атомом галогена, и тетрагидропиранила;

хлорирующий агент выбирают из группы, состоящей из трихлоризоциануровой кислоты, N-хлорсукцинимида и 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина; и

активирующий агент выбирают из группы, состоящей из соединений формул III, IV и V:



где  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила, и каждый из  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  является независимым; или альтернативно, один из  $\text{R}^2$  и один из  $\text{R}^3$  могут быть объединены с образованием насыщенного 5- или 6-членного гетеромоноцикла, содержащего два атома азота.

$\text{R}^4$  выбирают из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{6-14}$  арила;

$\text{R}^5$  является  $\text{C}_{1-6}$  алкокси; и

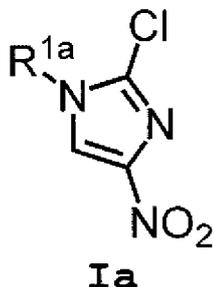
X является O или S.

12. Способ по любому из пунктов 1-11, где хлорирование проводят в растворителе, выбранном из группы, состоящей из сложных эфиров, нитрилов, галогенированных углеводородов и любых их смесей.

13. Способ по любому из пунктов 1-12, где дехлорирующий агент добавляют после хлорирования соединения формулы II.

14. Способ по любому из пунктов 1-13, дополнительно содержащий стадию снятия защиты соединения формулы I с получением 2-хлор-4-нитроимидазола.

15. Соединение формулы Ia:



где  $\text{R}^{1a}$  выбирают из  $\text{C}_{1-6}$  алкоксиметила,  $\text{C}_{1-6}$  алкоксикарбонила, фенилоксиметила и тетрагидропиририла, каждый из которых может быть необязательно замещен, по крайней мере, одним атомом галогена.

16. Соединение по признаку 15, где  $\text{R}^{1a}$  выбирают из этоксиметила, трет-бутоксикарбонила, 3-Cl-фенилоксиметила и тетрагидропиририла.

По доверенности