

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041574**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.09

(51) Int. Cl. **C07D 211/46** (2006.01)

(21) Номер заявки
201792154

(22) Дата подачи заявки
2016.03.25

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-4-(4-ТРИФТОРМЕТОКСИФЕНОКСИ)ПИПЕРИДИНА ИЛИ ЕГО СОЛИ

(31) 2015-065824; 2016-036290

(56) JP-A-2009534291

(32) 2015.03.27; 2016.02.26

JP-A-2005330266

(33) JP

JP-A-2004149527

(43) 2018.02.28

SASAKI, H. et al., Synthesis and Antituberculosis Activity of a Novel Series of Optically Active 6-Nitro-2,3-dihydroimidazo [2,1-b]oxazoles, Journal of Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 49, No. 26, pp. 7854-7860

(86) PCT/JP2016/059599

JP-A-200396030

(87) WO 2016/158737 2016.10.06

JP-A-5673048

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

JP-A-58118545

**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

TERDIC, M.H. et al., Disubstituted phenothiazones. III. Syntheses of dimethyl-3H-phenothiazin-3-ones, Bevue Roumaine de Chimie, 1985, Vol. 30, No. 2, pp. 133-139

(72) Изобретатель:

**Мияке Масахиро, Асахина Ая, Окада
Такахиро (JP)**

TERDIC, M.H. et al., Disubstituted phenothiazones. II. New halogeno-3H-phenothiazin-3-ones, Bevue Roumaine de Chimie, 1984, Vol. 29, No. 6, pp. 489-495

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении обеспечивается способ получения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина или его соли, при этом способ включает стадию нагревания гидрохинона и 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина. Посредством данного способа можно получать 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин или его соль целесообразным в промышленном масштабе способом.

041574 B1

041574 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу получения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина или его соли и его применению.

Предпосылки изобретения

1-(4-Гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин и его соли представляют собой соединения, которые являются применимыми в качестве промежуточного соединения в синтезе различных фармацевтических композиций (предпочтительно противотуберкулезных средств), агрохимикатов и т.д.

Способ, включающий осуществление реакции циклогександионового соединения и аминного соединения в нейтральных или основных условиях, известен как способ получения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина (патентный литературный источник (PTL) 1).

Поскольку для данного способа требуется окисление промежуточного соединения кислородом для получения необходимого продукта, операция пропускания воздуха или кислорода через реакционную систему является существенной. Однако для операции пропускания воздуха или кислорода через реакционную систему требуется специальное устройство, а также сложные стадии осуществления подачи соответствующего количества кислорода в соответствии с ходом реакции. Когда кислород отсутствует в реакционной системе, реакция протекает только до образования имина, и, таким образом, не удается эффективно получить необходимый продукт.

Более того, для подачи кислорода в реакционную систему кислород должен быть растворен в растворителе. Таким образом, для реакции необходимо некоторое количество растворителя. Более того, для восполнения растворителя, количество которого уменьшается в основном за счет испарения в ходе аэрации, также требуется добавление растворителя соответствующим образом. Соответственно количество применяемого органического растворителя неизбежно увеличивается, что неблагоприятно для окружающей среды. Кроме того, когда данная реакция проводится в крупном масштабе, трудно осуществить реакцию с достаточной воспроизводимостью. В дополнение, поскольку для реакции требуется нагревание в присутствии органического растворителя и кислорода в течение длительного времени, необходимо также принять противопожарные меры.

Более того, поскольку циклогександионовое соединение, применяемое в качестве реагирующего вещества, представляет собой соединение, получаемое из соответствующего ароматического соединения путем добавления водорода под высоким давлением, способ, раскрытый в PTL 1, не является предпочтительным в отношении обеспечиваемого количества и цены. Необходимое аминфенольное соединение, которое содержит богатое электронами ароматическое кольцо, крайне неустойчиво в условиях окисления. Поэтому, даже если условия высоко оптимизированы, реакция окисления в условиях окисления кислородом протекает избыточно, и очистка побочных продуктов становится неизбежной, таким образом, требуется большой объем работы для сложной очистки побочных продуктов, организации предотвращения окисления побочных продуктов и т.д.

Таким образом, раскрытый в PTL 1 способ имеет нерешенные проблемы в отношении стоимости, обеспечиваемого количества и т.д. и не является предпочтительным в промышленном масштабе.

Также известны реакционные системы с применением металлического катализатора или тому подобному в качестве способа введения аминогруппы в ароматическое соединение. Однако такой способ не является предпочтительным в промышленном масштабе, поскольку применение металлического катализатора увеличивает число стадий и стоимость. Все такие известные способы характеризуются высокой стоимостью получения, и была необходимость в более экономичном способе получения фармацевтических композиций, таких как противотуберкулезные средства, предполагаемых для обеспечения развивающихся стран. В патентном литературном источнике (PTL) 2 раскрывается способ получения конкретного N,N-диалкиламинофенола путем осуществления реакции двухосновного фенола с конкретным вторичным амином. Однако посредством данного способа нельзя получить 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин. Кроме того, с целью предотвращения снижения эффективности реакции из-за возрастания основности реакционной системы в данном способе требуется применение вторичного амина в количестве, которое больше количества двухосновного фенола.

Список литературы

Патентная литература PTL 1: WO2005/092832.
PTL 2: JPH05-85994A.

Краткое описание изобретения

Техническая задача.

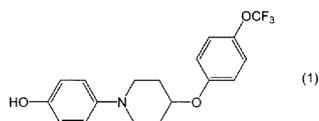
В настоящем изобретении обеспечивается способ получения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина или его соли целесообразным в промышленном масштабе способом.

Решение задачи.

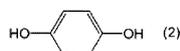
Авторы настоящего изобретения проводили обширные исследования для решения вышеупомянутой проблемы. В результате авторы настоящего изобретения обнаружили, что вышеупомянутую проблему можно решить посредством нагревания смеси гидрохинона и 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина. Настоящее изобретение было осуществлено на основании данного открытия.

Настоящее изобретение, например, включает следующие способы получения, описанные в пп. 1-11.

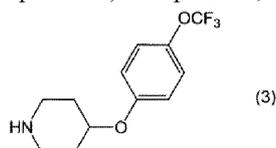
П.1. Способ получения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (1)



или его соли, при этом способ включает стадию нагревания гидрохинона, представленного формулой (2)



или его соли и 4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (3)



или его соли, при этом гидрохинон, представленный формулой (2), применяют в количестве 1,5 моль или больше на 1 моль 4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (3).

П.2. Способ получения по п.1, где гидрохинон, представленный формулой (2), или его соль применяют в количестве от 2 до 10 моль на 1 моль 4-(4-трифторметоксифенокси) пиперидина, представленного формулой (3), или его соли.

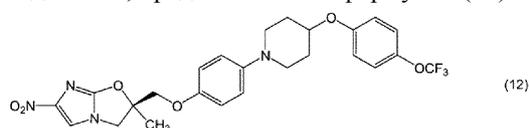
П.3. Способ получения по п.1 или 2, где стадия нагревания включает нагревание при 150°C или больше (предпочтительно 150-300°C).

П.4. Способ получения по любому из пп.1-3, где стадию нагревания проводят в условиях при отсутствии растворителя.

П.5. Способ получения по любому из пп.1-4, где стадию нагревания проводят в инертной атмосфере.

П.6. Способ получения по любому из пп.1-5, дополнительно включающий стадию преобразования 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина в соль путем применения кислотного соединения.

П.7. Способ получения соединения, представленного формулой (12)

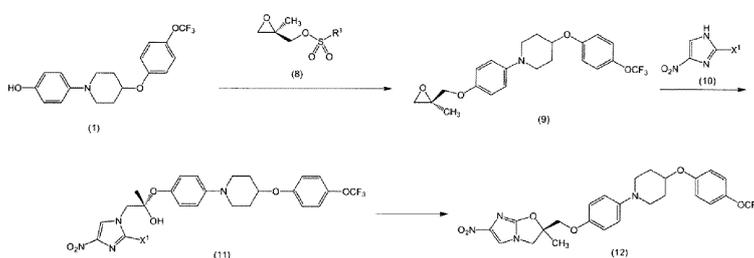


или его соли, при этом способ включает стадии:

(а) получения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина или его соли посредством способа по любому из пп. 1-6 и

(б) получения соединения, представленного формулой (12), или его соли путем применения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина или его соли в качестве исходного вещества.

П.8. Способ по п.7



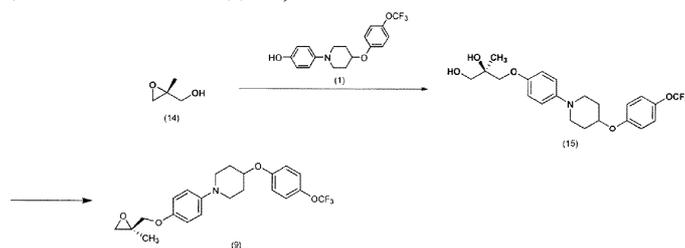
где R¹ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно содержащий один или несколько атомов галогена, или фенил, необязательно замещенный C₁₋₆алкилом или нитро, и X¹ представляет собой галоген или нитро, где стадия (б) включает стадии:

(b1): осуществления реакции соединения формулы (1) или его соли с соединением, представленным формулой (8), или его солью в присутствии катализатора фазового переноса с получением соединения, представленного формулой (9), или его соли, которая представляет собой стадию получения соединения, представленного формулой (9), или его соли путем применения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина или его соли в качестве исходного вещества;

(b2): осуществления реакции соединения формулы (9) или его соли с соединением, представленным формулой (10), с получением соединения, представленного формулой (11), или его соли и

(b3): введения соединения, представленного формулой (11), или его соли в реакцию с замыканием кольца с получением соединения, представленного формулой (12), или его соли.

П.9-1. Способ по п.8, где стадия (b1) получения соединения, представленного формулой (9), или его соли путем применения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина или его соли в качестве исходного вещества заменена стадией, показанной ниже

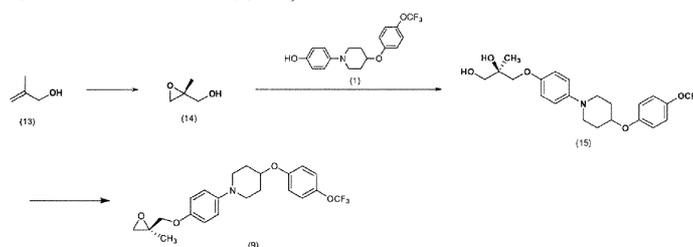


где стадия включает стадии:

(с2): осуществления реакции соединения, представленного формулой (14), с соединением, представленным формулой (1), или его солью с получением соединения, представленного формулой (15), или его соли и

(с3): эпексидирования соединения, представленного формулой (15), или его соли с получением соединения, представленного формулой (9), или его соли.

П.9-2. Способ по п.8, где стадия (b1) получения соединения, представленного формулой (9), или его соли путем применения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина или его соли в качестве исходного вещества заменена стадией, показанной ниже



где стадия включает стадии:

(с1): окисления соединения, представленного формулой (13), с получением соединения, представленного формулой (14);

(с2): осуществления реакции соединения, представленного формулой (14), с соединением, представленным формулой (1), или его солью с получением соединения, представленного формулой (15), или его соли и

(с3): эпексидирования соединения, представленного формулой (15), или его соли с получением соединения, представленного формулой (9), или его соли.

П.10. Способ получения противотуберкулезного лекарственного средства, включающий получение соединения, представленного формулой (12), или его соли посредством способа по пп.7, 8, 9-1 или 9-2.

П.11. Способ получения соединения, представленного формулой (9), или его соли путем применения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина или его соли, при этом способ включает

стадию (b1) по п.8, или

стадии (с2) и (с3) по п.9-1, или

стадии (с1), (с2) и (с3) по п.9-2.

Полезные эффекты изобретения.

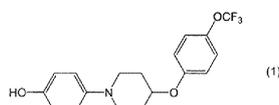
В соответствии со способом получения по настоящему изобретению 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидин или его соль могут быть получены с высоким выходом и высокой степенью чистоты без необходимости сложных стадий или применения дорогостоящих реагентов или тому подобного. Поэтому способ получения по настоящему изобретению является особенно применимым в промышленном масштабе.

Описание вариантов осуществления

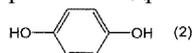
Далее в данном документе описан способ получения по настоящему изобретению.

1. Получение соединения формулы (1) или его соли.

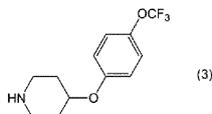
В настоящем изобретении 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидин, представленный формулой (1)



или его соль получают посредством нагревания гидрохинона, представленного формулой (2)



или его соли и 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина, представленного формулой (3))



(иногда называемого далее в данном документе "пиперидиновое соединение формулы (3)") или его соли.

Гидрохинон или его соль и пиперидиновое соединение формулы (3) или его соль можно нагревать в условиях отсутствия катализатора и растворителя.

Нагревание обычно проводят до такой степени, при которой реакция продолжается. Например, нагревание проводят при температуре, при которой смесь гидрохинона или его соли с пиперидиновым соединением формулы (3) или его солью растворяется, или выше нее (например, приблизительно 150°C или выше). Верхний предел определенно не ограничен. Температура нагревания обычно составляет приблизительно 300°C или меньше с точки зрения энергетической эффективности. Более конкретно, температура нагревания составляет от приблизительно 150 до 300°C, более предпочтительно от приблизительно 150 до 250°C и еще более предпочтительно от приблизительно 180 до 210°C.

Как соединение формулы (3) или его соль, так и соединение формулы (2) (гидрохинон) или его соль, которые представляют собой реагирующие вещества в реакции, при комнатной температуре представляют собой твердые вещества. Число стадий реакции определенно не ограничено. Например, реакцию могут проводить путем добавления обоих реагирующих веществ в реакционную емкость при комнатной температуре и затем повышения температуры. Более того, с точки зрения эффективности реакции, оба реагирующих вещества предпочтительно смешивают (т.е. преобразуют в смесь) перед реакцией.

Время нагревания реакции определенно не ограничено, при условии, что реакция в достаточной степени протекает. Например, нагревание в течение 1 ч или больше является предпочтительным. Верхний предел времени нагревания обычно составляет 24 ч или меньше с точки зрения энергетической эффективности и т.д. Более конкретно, время реакции составляет предпочтительно от 1 до 24 ч и более предпочтительно от 1 до 6 ч или от 2 до 3 ч.

Когда значение температуры находится в вышеупомянутом диапазоне, реакция обычно завершается в течение от приблизительно 1 до 3 ч. Образование побочных продуктов можно предотвратить путем осуществления реакции в температурном диапазоне, описанном выше, и завершения реакции за короткий период времени.

Реакцию также можно проводить в подходящем растворителе. Растворитель, применяемый в реакции, может быть выбран из широкого ряда известных растворителей, которые растворяют гидрохинон или его соль и пиперидиновое соединение формулы (3) или его соль и отрицательно не влияют на реакцию. Примеры включают галогензамещенные углеводородные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ и тетрагидрид углерода; низшие спирты, такие как метанол, этанол и изопропиловый спирт; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, монометиловый эфир этиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол и ксилол; сложноэфирные растворители, такие как этилацетат и метилацетат; ацетонитрил; пиридин; 2,4,6-коллиндин; диметилсульфоксид; диметилформамид; гексаметилфосфорный триамид; смешанные растворители на их основе и т.п. Количество применяемого гидрохинона или его соли определенно не ограничено, при условии, что может быть получено соединение формулы (1) или его соль. Касательно выхода, гидрохинон или его соль предпочтительно применяют в количестве 1,5 моль или больше на 1 моль пиперидинового соединения формулы (3) или его соли. Верхний предел определенно не ограничен, и при этом экономически целесообразным количеством является 10 моль или меньше. Более конкретно, количество применяемого гидрохинона или его соли предпочтительно составляет от 1,5 до 10 моль, более предпочтительно от 2 до 10 моль и еще более предпочтительно от 2,5 до 10 моль на 1 моль пиперидинового соединения формулы (3) или его соли. Не только касательно выхода, но также касательно подавления образования примесей, гидрохинон или его соль предпочтительно применяют в количестве в пределах вышеупомянутого диапазона. В частности, в отношении скорости протекания реакции количество гидрохинона или его соли предпочтительно составляет 2 моль или больше. Более того, в отношении подавления образования примесей это количество предпочтительно составляет 2,5 моль или больше.

В отношении предотвращения окисления соединения формулы (1) реакцию предпочтительно проводят в условиях отсутствия кислорода. Конкретно, реакцию предпочтительно проводят в инертной атмосфере, такой как газообразный азот или газообразный аргон. Для проведения реакции в инертной атмосфере можно применять известные способы.

Когда реакционную смесь возвращают к комнатной температуре после завершения реакции, добав-

лением растворителя можно предотвратить полное затвердевание остаточного гидрохинона и т.д. в реакционной емкости. Это облегчает последующие стадии, такие как очистка. Когда применяют способ с применением растворителя, кристаллы получаемого впоследствии продукта реакции могут обладать улучшенным цветом. Даже если растворитель, применяемый на данной стадии, не растворяет реакционную смесь, при условии, что реакционную смесь можно преобразовать в суспензию путем добавления растворителя и перемешивания, последующие стадии можно проводить без каких-либо трудностей. Растворитель определенно не ограничен. Примеры включают дифениловый эфир, этилацетат, н-октилацетат, смешанные растворители на их основе и т.п. Данные растворители можно применять как таковые в качестве растворителя для образования соли, описанного ниже.

1-(4-Гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин, полученный путем реакции, можно, в общем, легко кристаллизовать путем растворения в соответствующем растворителе и образования соли путем добавления, например, кислотного соединения. Примеры кислотных соединений включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, угольную кислоту, пикриновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, глутаминовую кислоту и т.п. Среди них предпочтительной является пара-толуолсульфоновая кислота.

В качестве растворителя при образовании соли можно применять широкий ряд известных растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, моноглим и диглим; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п. Данные растворители могут содержать воду.

Соль 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина, полученная посредством способа по настоящему изобретению (предпочтительно соль пара-толуолсульфоновой кислоты), может быть дополнительно очищена посредством способа перекристаллизации. Растворитель, применяемый при перекристаллизации, может быть тем же самым, что и растворитель, применяемый при образовании соли.

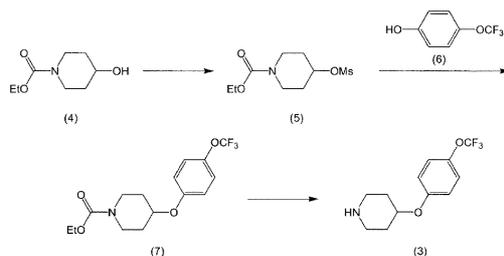
Гидрохинон представляет собой легкодоступное соединение. Можно применять коммерчески доступный продукт на его основе как таковой.

Соль гидрохинона и соль 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина, которые могут быть реагирующими веществами в реакции, предпочтительно представляют собой таковые, полученные путем добавления кислотного соединения к гидрохинону или 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидину и образования соли. Примеры кислотного соединения, применяемого в данной реакции, могут быть теми же самыми, которые применяются при образовании соли 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина.

2. Получение пиперидинового соединения формулы (3).

Пиперидиновое соединение формулы (3), применяемое в качестве исходного вещества, представляет собой известное соединение. Это соединение может быть получено, например, посредством способа, показанного ниже на реакционной схеме 1. Соль каждого из соединений можно применять в качестве реагирующего вещества в каждой из реакций на реакционной схеме 1, при условии, что соль значительно не замедляет реакцию.

Реакционная схема 1



где Et представляет собой этил и Ms представляет собой метансульфонил.

Реакцию от соединения, представленного формулой (4), к соединению, представленному формулой (5), обычно проводят в соответствующем растворителе в присутствии метилсульфонилхлорида, в при-

сутствии основного соединения или без него.

В качестве растворителя можно применять широкий ряд известных растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, моноглим и диглим; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат и смешанные растворители на их основе.

Метилсульфонилхлорид обычно применяют в количестве по меньшей мере 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 5 моль на 1 моль соединения, представленного формулой (4). В качестве основного соединения можно применять широкий ряд известных органических оснований и неорганических оснований. Примеры органических оснований включают алкоголяты металлов, такие как метилат натрия, этилат натрия, натрий и н-бутоксид; пиридин, имидазол, N-этилдиизопропиламин, диметиламинопиридин, триэтиламин, триметиламин, диметиланилин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-бис-(диметиламино)нафталин и т.п. Примеры неорганических оснований включают карбонаты металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и карбонат цезия; гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид цезия; гидриды металлов, такие как гидрид натрия и гидрид калия; фосфаты, такие как трикалийфосфат, двузамещенный фосфат калия, тринатрийфосфат и двузамещенный фосфат натрия; щелочные металлы, такие как калий и натрий, и т.п.

Данные основные соединения применяют отдельно или в комбинации двух или более из них.

Количество основного соединения, если его применяют, обычно составляет по меньшей мере 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 5 моль на 1 моль соединения формулы (4).

Реакция от соединения формулы (4) к соединению формулы (5) обычно протекает при температуре от -20 до 150°C и предпочтительно от приблизительно 0 до 120°C. Реакция обычно завершается в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 ч.

Реакцию между соединением формулы (5) и соединением формулы (6) обычно проводят в соответствующем растворителе в присутствии катализатора фазового переноса. В ходе данной реакции протекает синтез соединения формулы (7).

В качестве растворителя можно применять широкий ряд известных растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают воду; амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир и диглим; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п. Примеры катализаторов фазового переноса включают соли четвертичного аммония, соли фосфония, соли пиридиния и т.п. Конкретные примеры солей четвертичного аммония включают соли четвертичного аммония, замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из линейных или разветвленных алкильных групп, содержащих от 1 до 18 атомов углерода, фенилалкильных групп, где алкильный фрагмент представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и фенилом, такие как тетрабутиламмония хлорид, тетрабутиламмония бромид, тетрабутиламмония фторид, тетрабутиламмония йодид, тетрабутиламмония гидроксид, тетрабутиламмония гидросульфат, трибутилметиламмония хлорид, трибутилбензиламмония хлорид, тетрапентиламмония хлорид, тетрапентиламмония бромид, тетрагексилламмония хлорид, бензилдиметилноктиламмония хлорид, метилтригексилламмония хлорид, бензилдиметилноктадеканиламмония хлорид, метилтридеканиламмония хлорид, бензилтрипропиламмония хлорид, бензилтриэтиламмония хлорид, фенилтриэтиламмония хлорид, тетраэтиламмония хлорид и тетраметиламмония хлорид. Конкретные примеры солей фосфония включают соли фосфония, замещенные линейной или разветвленной алкильной группой, содержащей от 1 до 18 атомов углерода, или замещенные аминогруппой, такие как тетрабутилфосфония хлорид и тетраакис[трис-(диметиламино)фосфоранилиденамино]фосфония хлорид и т.п. Примером солей пиридиния, замещенных линейной или разветвленной алкильной группой, содержащей от 1 до 18 атомов углерода, является, например, 1-додеканилпиридиния хлорид. Данные катализаторы фазового переноса можно применять отдельно или в комбинации двух или более из них.

Катализатор фазового переноса обычно применяют в количестве от 0,1 до 1 моль и предпочтительно от 0,1 до 0,5 моль на 1 моль соединения формулы (6). В качестве основного соединения можно широко применять широкий ряд известных органических оснований и неорганических оснований. Примеры органических оснований включают алкоголяты металлов, такие как метилат натрия, этилат натрия, натрий и н-бутоксид; пиридин, имидазол, N-этилдиизопропиламин, диметиламинопиридин, триэтиламин, триметиламин, диметиланилин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-бис-(диметиламино)нафталин и т.п. Примеры неорганических оснований включают карбонаты металлов, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и карбонат цезия; гидроксиды, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид цезия; гидриды, такие как гидрид натрия и гидрид калия; фосфаты, такие как трикалийфосфат, двузамещенный фосфат калия, тринатрийфосфат и двузамещенный фосфат натрия; щелочные металлы, такие как калий и натрий, и т.п.

Данные основные соединения применяют отдельно или в комбинации двух или более из них.

Основное соединение обычно применяют в количестве по меньшей мере 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 10 моль на 1 моль соединения формулы (6).

Реакция между соединением формулы (5) и соединением формулы (6) обычно протекает при температуре от 0 до 200°C и предпочтительно от приблизительно 0 до 150°C. Реакция обычно завершается в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 ч.

Реакцию от соединения формулы (7) к соединению формулы (3) обычно проводят в подходящем инертном растворителе в присутствии основного соединения или без него.

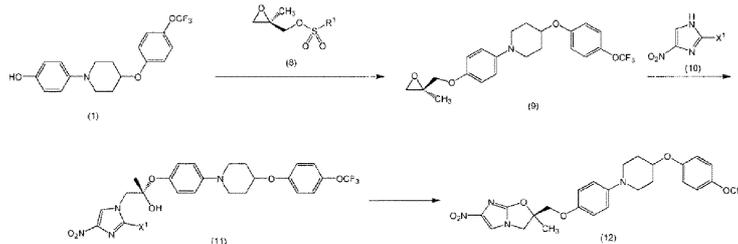
В качестве растворителя можно применять широкий ряд растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают воду; амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, моноглим и диглим; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п.

В качестве основного соединения можно применять широкий ряд известных органических оснований и неорганических оснований. Примеры органических оснований включают алкоголяты металлов, такие как метилат натрия, этилат натрия, натрий и н-бутоксид; пиридин, имидазол, N-этилдиизопропиламин, диметиламинопиридин, триэтиламин, триметиламин, диметиланилин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-бис-(диметиламино)нафталин и т.п. Примеры неорганических оснований включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и карбонат цезия; гидроксиды, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид цезия; гидриды, такие как гидрид натрия и гидрид калия; фосфаты, такие как трикалийфосфат, двузамещенный фосфат калия, тринатрийфосфат и двузамещенный фосфат натрия; щелочные металлы, такие как калий и натрий, и т.п. Примеры неорганических оснований дополнительно включают амид натрия в дополнение к перечисленным выше. Данные основные соединения применяют отдельно или в комбинации двух или более из них. Основное соединение обычно применяют в количестве по меньшей мере 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 20 моль на 1 моль соединения формулы (7). Данная реакция обычно протекает при температуре от 0 до 200°C и предпочтительно от приблизительно 0 до 150°C. Реакция обычно завершается в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 ч.

3. Эффективность соединения формулы (1).

1-(4-Гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин (соединение формулы (1)) или его соль по настоящему изобретению представляет собой соединение, применимое в качестве промежуточного соединения в синтезе различных лекарственных препаратов (предпочтительно противотуберкулезных средств), агрохимикатов и т.д. Данное промежуточное соединение обеспечивает получение деламаида (соединения формулы (12)), который является применимым в качестве противотуберкулезного средства в соответствии, например, со способом, показанным ниже на реакционной схеме 2. Соль каждого из соединений можно применять в качестве реагирующего вещества в каждой из реакций, показанных на реакционной схеме 2, при условии, что данная соль значительно не замедляет реакцию.

Реакционная схема 2



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, или фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или нитро, и X^1 представляет собой галоген или нитро.

Примеры галогенов включают фтор, хлор, бром, йод и подобные атомы.

Примеры C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими атомами галогена, включают метил, этил, трифторметил и т.п.

Примеры фенила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом или нитро, включают фенил, 4-толил, 2-толил, 4-нитрофенил, 2-нитрофенил и т.п.

X^1 предпочтительно представляет собой галоген. Хлор является особенно предпочтительным.

Реакцию между соединением формулы (1) и соединением формулы (8) обычно проводят в соответствующем инертном растворителе в присутствии катализатора фазового переноса, в присутствии основного соединения или без него. В ходе данной реакции протекает синтез соединения формулы (9). В данной реакции также можно применять соль соединения формулы (1).

В качестве растворителя можно применять широкий ряд растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры растворителей включают воду; амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, n-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, моноглим и диглим; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, n-пропилацетат, n-бутилацетат, трет-бутилацетат, n-пентилацетат, n-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, n-пропилпропионат, n-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п.

Примеры катализаторов фазового переноса включают соли четвертичного аммония, соли фосфония, соли пиридиния и т.п.

Конкретные примеры солей четвертичного аммония включают соли четвертичного аммония, замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из линейных или разветвленных алкильных групп, содержащих от 1 до 18 атомов углерода, фенилалкильных групп, где алкильный фрагмент представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и фенилом, такие как тетрабутиламмония хлорид, тетрабутиламмония бромид, тетрабутиламмония фторид, тетрабутиламмония йодид, тетрабутиламмония гидроксид, тетрабутиламмония гидросульфат, трибутилметиламмония хлорид, трибутилбензиламмония хлорид, тетрапентиламмония хлорид, тетрапентиламмония бромид, тетрагексиламмония хлорид, бензилдиметилоксиламмония хлорид, метилтридеканиламмония хлорид, бензилтрипропиламмония хлорид, бензилтриэтиламмония хлорид, фенилтриэтиламмония хлорид, тетраэтиламмония хлорид и тетраметиламмония хлорид, и т.п. Конкретные примеры солей фосфония включают соли фосфония, замещенные линейной или разветвленной алкильной группой, содержащей от 1 до 18 атомов углерода, или замещенные аминогруппой, такой как тетрабутилфосфония хлорид и тетраakis[трис-(диметиламино)фосфоранилиденамино]фосфония хлорид, и т.п. Примеры солей пиридиния включают соли пиридиния, замещенные линейной или разветвленной алкильной группой, содержащей от 1 до 18 атомов углерода, как например 1-додеканилпиридиния хлорид. Данные катализаторы фазового переноса применяют отдельно или в комбинации двух или более из них. Катализатор фазового переноса обычно применяют в количестве от 0,1 до 1 моль и предпочтительно от 0,1 до 0,5 моль на 1 моль соединения формулы (1).

В качестве основного соединения можно применять широкий ряд известных органических оснований и неорганических оснований. Примеры органических оснований включают алколяты металлов, такие как метилат натрия, этилат натрия, натрий и n-бутоксид; пиридин, имидазол, N-этилдизопропиламин, диметиламинопиридин, триэтиламин, триметиламин, диметиланилин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-бис-(диметиламино)нафталин и т.п. Примеры неорганических оснований включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гид-

рокарбонат калия и карбонат цезия; гидроксиды, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид цезия; гидриды, такие как гидрид лития, гидрид натрия и гидрид калия; фосфаты, такие как трикалийфосфат, двузамещенный фосфат калия, тринатрийфосфат и двузамещенный фосфат натрия; щелочные металлы, такие как калий и натрий, и т.п. Примеры неорганических оснований также включают амид натрия в дополнение к перечисленным выше. Данные основные соединения применяют отдельно или в комбинации двух или более из них. Основное соединение обычно применяют в количестве по меньшей мере 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 10 моль на 1 моль соединения формулы (1) или его соли. Реакция между соединением формулы (1) или его солью и соединением формулы (8) обычно протекает при температуре от 0 до 200°C и предпочтительно от приблизительно 0 до 150°C. Реакция обычно завершается в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 ч.

Реакцию между соединением формулы (9) и соединением формулы (10) проводят в соответствующем инертном растворителе или без растворителя в присутствии основного соединения или без него. В ходе данной реакции протекает синтез соединения формулы (11). В качестве растворителя можно применять широкий ряд растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают воду; амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, моноглим и диглим; сложноефирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п. В качестве основного соединения можно применять широкий ряд известных органических оснований и неорганических оснований. Примеры органических оснований включают алкоголяты металлов, такие как метилат натрия, этилат натрия, натрий и н-бутоксид; пиридин, имидазол, N-этилдиизопропиламин, диметиламинопиридин, триэтиламин, триметиламин, диметиланилин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-бис-(диметиламино)нафталин и т.п. Примеры неорганических оснований включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и карбонат цезия; гидроксиды, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид цезия; гидриды, такие как гидрид натрия и гидрид калия; фосфаты, такие как трикалийфосфат, двузамещенный фосфат калия, тринатрийфосфат и двузамещенный фосфат натрия; щелочные металлы, такие как калий и натрий, и т.п. Примеры неорганических оснований включают амид натрия и тому подобное в дополнение к перечисленным выше.

Такие основные соединения применяют отдельно или в комбинации двух или более из них.

Основное соединение обычно применяют в количестве по меньшей мере 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 10 моль на 1 моль соединения формулы (10).

Данная реакция обычно протекает при температуре от 0 до 200°C и предпочтительно от приблизительно 0 до 150°C. Реакция обычно завершается в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 40 ч.

Соединение формулы (12) получают путем введения соединения формулы (11) в реакцию с замыканием кольца. Реакцию с замыканием кольца проводят путем растворения соединения, представленного формулой (11), в реакционном растворителе, добавления основного соединения и перемешивания при заданной температуре.

В качестве реакционного растворителя и основного соединения можно применять тот же самый реакционный растворитель и то же основное соединение, которые применяют в реакции между соединением формулы (9) и соединением формулы (10).

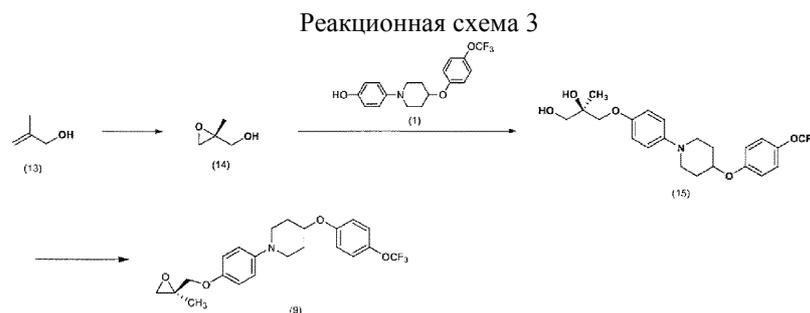
Основное соединение обычно применяют в количестве от 1 моль или больше (от 1 моль до количества молей, взятого в избытке), предпочтительно от 1 до 5 моль и более предпочтительно от 1 до 2 моль на 1 моль соединения формулы (11).

Температура реакции с замыканием кольца обычно составляет от -20 до 150°C, предпочтительно от -10 до 120°C и более предпочтительно от -10 до 100°C. Время реакции обычно составляет от 10 мин до 48, предпочтительно от 10 мин до 24 ч и более предпочтительно от 20 мин до 4 ч.

В настоящем изобретении соединение формулы (11), получаемое путем реакции между соединением формулы (9) и соединением формулы (10), можно ввести в реакцию с замыканием кольца как таковое без выделения. Целевое соединение, представленное формулой (12), также можно получить посредством данного способа.

Соединение формулы (9) также можно получить путем применения соединения формулы (1) или его соли в соответствии со способом, показанным ниже на реакционной схеме 3. Соединение формулы (9) можно превратить в соединение формулы (12) путем той же процедуры, которая описана выше. В

данном способе можно применять соль каждого соединения в качестве реагирующего вещества в каждой реакции, показанной на реакционной схеме 3, при условии, что данная соль значительно не замедляет реакцию.



Соединение формулы (15) можно окислить до соединения формулы (9). Соединение формулы (15) можно получить путем осуществления реакции соединения формулы (14) с соединением формулы (1). Соединение формулы (14) можно получить путем окисления (более конкретно, асимметрического эпоксицирования) соединения формулы (13) (2-метилаллилового спирта).

Реакцию окисления соединения формулы (13) проводят в соответствующем растворителе в присутствии праворащающего оптически активного соединения с применением окисляющего средства. Реакцию окисления предпочтительно проводят путем асимметрического эпоксицирования по Шарплессу-Кацуки.

В качестве окисляющего средства можно применять широкий ряд пероксидов. Примеры включают гидропероксид кумола, трет-бутилпероксид, тритилгидропероксид и т.п.

Примеры растворителя включают спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол; ароматические гидрокарбонаты, такие как бензол, толуол и ксилол; галогензамещенные гидрокарбонаты, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и тетрагидрокарбонат углерода; эфиры, такие как диэтиловый эфир, диметоксиэтан, диоксан, тетрагидрофуран и диглим; насыщенные гидрокарбонаты, такие как н-гексан, н-бутан и циклогексан; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; полярные растворители, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорный триамид и ацетонитрил; смешанные растворители на их основе и т.п.

Примеры праворащающих оптически активных соединений включают праворащающие оптически активные кислоты или их алкиловые сложные эфиры, такие как D-(-)-диметилтарtrat, D-(-)-диэтилтарtrat, D-(-)-диизопропилтарtrat, D-(-)-дибутилтарtrat, (D)-(-)-винная кислота, (D)-(-)-ди-пара-толуоилвинная кислота, (D)-(-)-яблочная кислота, (D)-(-)-миндальная кислота и (D)-(-)-камфор-10-сульфоновая кислота. Среди них предпочтительными являются диалкиловые сложные эфиры винной кислоты, такие как D-(-)-диметилтарtrat, D-(-)-диэтилтарtrat, D-(-)-диизопропилтарtrat и D-(-)-дибутилтарtrat.

Окисляющее средство обычно применяют в количестве по меньшей мере приблизительно 1 моль и более предпочтительно от приблизительно 1 до 3 моль на 1 моль соединения (13).

Оптически активное соединение обычно применяют в количестве от приблизительно 0,01 до 1 моль и предпочтительно от приблизительно 0,01 до 0,5 моль на 1 моль соединения (13).

Реакцию окисления соединения (13) обычно проводят при температуре от приблизительно -50°C до приблизительно комнатной и предпочтительно от приблизительно -30°C до приблизительно комнатной температуры. Реакция обычно завершается в течение от приблизительно 1 до 30 ч.

Когда проводят реакцию окисления соединения (13), предпочтительным является добавление в реакционную систему ускорителя реакции. Примеры ускорителей реакции включают алкоксиды титана, такие как тетраизопропоксид титана, тетраэтоксид титана, тетраметоксид титана и тетрабутоксид титана; молекулярные сита, такие как молекулярное сито 5\AA , молекулярное сито 4\AA и молекулярное сито 3\AA , и т.п. Данные ускорители реакции применяют отдельно или в комбинации двух или более из них. Особенно предпочтительной является комбинация по меньшей мере одного алкоксида титана и по меньшей мере одного молекулярного сита. Алкоксид титана обычно применяют в количестве от приблизительно 0,01 до 1 моль и предпочтительно от приблизительно 0,01 до 0,5 моль на 1 моль соединения (13). Молекулярное сито обычно применяют в количестве, кратном 0,1-1 веса соединения (13).

После завершения реакции к реакционной системе предпочтительно добавляют диметилсульфоксид (DMSO) для удаления окисляющего средства. Количество применяемого DMSO можно соответствующим образом выбрать исходя из количества оставшегося окисляющего средства. Реакцию между соединением формулы (14) и соединением формулы (1) или его солью обычно можно проводить в подходящем растворителе в присутствии основного соединения. В ходе данной реакции протекает синтез соединения формулы (15) или его соли. Вариант осуществления применения соли соединения формулы (1) будет описан ниже. Особенно предпочтительным является применение соли пара-толуолсульфоновой кислоты и соединения формулы (1). В качестве растворителя можно применять широкий ряд раствори-

телей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают воду; амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, моноглим и диглим; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п. В качестве основного соединения можно применять широкий ряд известных органических оснований и неорганических оснований. Примеры органических оснований включают алкоголяты металлов, такие как метилат натрия, этилат натрия, натрий и н-бутоксид; пиридин, имидазол, N-этилдиизопропиламин, диметиламинопиридин, триэтиламин, триметиламин, диметиланилин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-бис-(диметиламино)нафталин и т.п.

Примеры неорганических оснований включают карбонаты металлов (такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и карбонат цезия); гидроксиды металлов (такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид цезия); гидриды металлов (такие как гидроксид лития, гидрид натрия и гидрид калия); фосфаты металлов (такие как трикалийфосфат, двузамещенный фосфат калия, тринатрийфосфат и двузамещенный фосфат натрия); щелочные металлы (такие как калий и натрий) и т.п. Примеры неорганических оснований включают амид натрия и тому подобное в дополнение к перечисленным выше.

Данные основные соединения применяют отдельно или в комбинации двух или более из них.

Основное соединение обычно применяют в количестве по меньшей мере 0,5 или 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 10 моль на 1 моль соединения формулы (1) или его соли.

Реакция между соединением формулы (14) и соединением формулы (1) или его солью (соль предпочтительно представляет собой соль пара-толуолсульфоновой кислоты (HTP-TSA)) обычно протекает при температуре от 0 до 200°C и предпочтительно от приблизительно 0 до 150°C. Реакция обычно завершается в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 ч.

Примеры солей соединения формулы (1) включают соли неорганических кислот и соли органических кислот. Конкретные примеры солей неорганических кислот включают соли хлористоводородной кислоты, соли бромистоводородной кислоты, соли йодистоводородной кислоты, соли сульфоновой кислоты, соли азотной кислоты, соли фосфорной кислоты и т.п. Примеры солей органических кислот включают соли муравьиной кислоты, соли уксусной кислоты, соли пропионовой кислоты, соли щавелевой кислоты, соли малоновой кислоты, соли янтарной кислоты, соли фумаровой кислоты, соли малеиновой кислоты, соли молочной кислоты, соли яблочной кислоты, соли лимонной кислоты, соли винной кислоты, соли угольной кислоты, соли пикриновой кислоты, соли метансульфоновой кислоты, соли этансульфоновой кислоты, соли пара-толуолсульфоновой кислоты, соли глутаминовой кислоты и т.п. Особенно предпочтительными являются соли пара-толуолсульфоновой кислоты. Соединение формулы (15), полученное посредством данной реакции, можно легко кристаллизовать путем растворения соединения в подходящем растворителе и добавления кислотного соединения, такого как пара-толуолсульфоновая кислота, с образованием соли. Примеры кислотных соединений могут быть теми же самыми, которые применяют при образовании соли 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина, описанном выше. Примеры солей других соединений, упоминаемых в данном описании, также включают соли, образованные путем добавления соответствующего кислотного соединения к другим соединениям, если не указано иное. В качестве растворителя при образовании соли можно применять широкий ряд известных растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, моноглим и диглим; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п. Данные растворители могут содержать воду, если это необходимо. Особенно предпочтительным является по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из толуола и изопропанола. Более предпочтительным растворителем является смешанный растворитель из толуола и изопропанола. Когда после реакции фазы разделяют, разделение фаз проводят с применением толуола и воды. После удаления водного слоя добавляют изопропанол (и толуол, если необходимо), чтобы тем самым легко образовать соль и достигнуть пере-

кристаллизации, как это описано ниже.

Соль (предпочтительно соль пара-толуолсульфоновой кислоты) соединения формулы (15), полученная посредством данного способа, может быть дополнительно очищена посредством способа перекристаллизации. Растворитель, применяемый при перекристаллизации, может быть тем же самым, который применяют при образовании соли. Соединение формулы (9) можно получить путем эпоксилирования соединения формулы (15) (или его соли). Эпоксилирование можно проводить, например, путем осуществления реакции соединения формулы (15) или его соли в подходящем растворителе в присутствии органического галогенида сульфоновой кислоты в присутствии основного соединения или без него. В качестве растворителя можно применять широкий ряд известных растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, моноглим, диглим и циклопентилметиловый эфир; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п. Среди них предпочтительными являются циклопентилметиловый эфир, метанол и N,N-диметилформамид (DMF). Примеры органических галогенидов сульфоновой кислоты включают галогениды метансульфоновой кислоты, паратолуолсульфоновой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, (орто-, мета- или пара-)нитробензолсульфоновой кислоты, 2,4,6-триметилбензолсульфоновой кислоты или 2,4,6-триизопропилбензолсульфоновой кислоты. Среди них предпочтительным является метилсульфонилхлорид (хлорид метансульфоновой кислоты). Органический галогенид сульфоновой кислоты обычно применяют в количестве по меньшей мере 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 5 моль на 1 моль соединения формулы (15). В качестве основного соединения можно применять широкий ряд известных органических оснований и неорганических оснований. Примеры органических оснований включают алколяты металлов, такие как метилат натрия, этилат натрия, натрий и н-бутоксид; пиридин, имидазол, N-этилдизопропиламин, диметиламинопиридин, триэтиламин, триметиламин, диметиланилин, N-метилморфолин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-бис-(диметиламино)нафталин и т.п.

Примеры неорганических оснований включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и карбонат цезия; гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид цезия; гидриды металлов, такие как гидрид натрия и гидрид калия; фосфаты, такие как трикалийфосфат, двузамещенный фосфат калия, тринатрийфосфат и двузамещенный фосфат натрия; щелочные металлы, такие как калий и натрий, и т.п. Примеры неорганических оснований включают амид натрия и тому подобное в дополнение к перечисленным выше. Данные основные соединения применяют отдельно или в комбинации двух или более из них. Количество основного соединения, если его применяют, составляет обычно по меньшей мере 1 моль или больше и предпочтительно от 1 до 5 моль на 1 моль соединения формулы (15). Эпоксилирование обычно протекает при температуре от -20 до 150°C и предпочтительно от приблизительно 0 до 120°C. Реакция обычно завершается в течение от приблизительно 5 мин до приблизительно 10 ч. В вышеупомянутом способе соединение формулы (15) или его соль вступает в реакцию с органическим галогенидом сульфоновой кислоты, и при этом гидроксильную группу и органическую сульфонилоксигруппу в соединении, полученном посредством реакции, вводят в реакцию эпоксилирования, таким образом, с образованием соединения формулы (9). Соединение формулы (9) можно легко кристаллизовать путем растворения соединения в подходящем растворителе и добавления кислотного соединения, такого как паратолуол, с образованием соли. Примеры кислотных соединений включают те же самые кислотные соединения, которые применяют в образовании соли 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина. В качестве растворителя для образования соли можно применять широкий ряд известных растворителей, при условии, что они не замедляют реакцию. Примеры таких растворителей включают амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; апротонные полярные растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и ацетонитрил; кетонные растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; углеводородные растворители, такие как бензол, толуол, ксилол, тетралин и жидкий парафин; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол и трет-бутанол; эфирные растворители, такие как тетрагидрофуран (THF), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, дифениловый эфир, моноглим и диглим; сложноэфирные растворители, такие как метилацетат, этилацетат, н-пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, н-пентилацетат, н-октилацетат, метилпропионат, этилпропионат, н-пропилпропионат, н-бутилпропионат и трет-бутилпропионат; смешанные растворители на их основе и т.п. Данные растворители могут содержать воду, если это необходимо. Среди них предпочтительным

является изопропанол. Соль соединения формулы (9), полученная посредством данного способа (предпочтительно соль пара-толуолсульфоновой кислоты), может быть дополнительно очищена посредством способа перекристаллизации. Растворитель, применяемый при перекристаллизации, может быть тем же самым, что и растворитель, применяемый при образовании соли. Каждое целевое соединение, полученное на каждой из стадий, можно выделить из реакционной смеси и очистить, например, путем отделения неочищенного продукта реакции после охлаждения реакционной смеси с помощью процедур разделения, таких как фильтрация, концентрирование и экстракция, а также подвергания неочищенного продукта реакции стандартным процедурам очистки, таким как колоночная хроматография и перекристаллизация.

Примеры

Настоящее изобретение описывается более подробно со ссылкой на эталонные примеры и примеры. Однако объем настоящего изобретения не ограничивается этими примерами.

Получение 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина).

Эталонный пример 1.

Растворили 9,72 кг этил-4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилата и 10,0 л триэтиламина в 15,0 л толуола и полученный в результате раствор охлаждали до 10°C или меньше. После добавления по каплям к данному раствору 7,07 кг метилсульфонилхлорида при 25°C или меньше дополнительно проводили перемешивание при 25°C или меньше в течение 1 ч. Затем к реакционному раствору добавляли 5,00 кг 4-трифторметоксифенола, 10 л толуола, 17,7 л 25% водного раствора гидроксида натрия и 6,24 кг 50% водного раствора тетра-н-бутиламония хлорида. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч (внутренняя температура: 88°C). Затем охлаждали реакционную смесь и удаляли водный слой. Полученный органический слой промывали 10 л воды. Затем добавляли 14,2 кг гидроксида калия и 10 л этанола к промытой реакционной смеси. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч (внутренняя температура: 98°C). После охлаждения проводили концентрирование при пониженном давлении. После добавления 50 л толуола к концентрированному остатку, промывали органический слой 25 л воды, 25 л солевого раствора и 31 л водного раствора хлорида аммония. После промывания раствор толуола концентрировали при пониженном давлении. После добавления к концентрированному остатку 5 л изопропилового спирта, 50 л воды и 2,5 л 25% водного раствора гидроксида натрия и образования гомогенного раствора раствор охлаждали до 10°C или меньше. После осаждения кристаллов реакционную смесь перемешивали при 10°C или меньше в течение 1 ч и затем фильтровали осадок. Кристаллы промывали 15 л воды. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 6,67 кг 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина (выход выделения: 90,9%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm: 1,41 (2H, dddd), 1,90 (2H, m), 2,55 (2H, ddd), 2,92 (2H, ddd), 3,33 (1H, brs), 4,39 (1H, tt), 7,03 (2H, d), 7,25 (2H, d).

Получение 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина).

Пример 1.

В реакционную емкость помещали 6,28 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 2,65 г (в 1,0-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание при температуре от 195 до 210°C в течение 2 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 49,5%. После добавления к реакционной смеси этилацетата и образования гомогенного раствора к раствору добавляли 5,02 г (в 1,1-кратном эквиваленте) моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Полученные неочищенные кристаллы перекристаллизовывали в смеси 14 мл этилацетата и 2,8 мл воды. Осадок фильтровали и промывали водой, а затем этилацетатом. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 3,34 г 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 26,4%, степень чистоты: 97,41%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 1,9-2,2 (2H, br), 2,27 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, br), 3,62 (2H, br), 4,77 (1H, br), 6,90 (2H, d, J=8,9 Гц), 7,11 (2H, d, J=7,8 Гц), 7,1-7,2 (2H, m), 7,32 (2H, d, J=8,9 Гц), 7,45-7,55 (2H, m), 7,49 (2H, d, J=7,9 Гц).

Пример 2.

В реакционную емкость помещали 2,00 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 1,01 г (в 1,2-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание при температуре от 215 до 225°C в течение 2 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 52,9%.

Пример 3.

В реакционную емкость помещали 6,28 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 3,18 г (в 1,2-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание при температуре от 195 до 210°C в течение 2 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 62,8%. После добавления этилацетата к реакционной смеси туда же добавляли 5,02 г (в 1,1-кратном эквиваленте) моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Полученные неочищенные кристаллы перекристаллизовывали в смеси 80 мл этилацетата и 16 мл воды. Осадок фильтровали

и промывали водой, а затем этилацетатом. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 4,54 г 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 35,9%, степень чистоты: 99,75%).

Пример 4.

В реакционную емкость помещали 6,28 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 3,97 г (в 1,5-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание при температуре от 195 до 210°C в течение 2 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 74,7%. После добавления к реакционной смеси этилацетата и образования гомогенного раствора к раствору добавляли 5,02 г (в 1,1-кратном эквиваленте) моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Полученные неочищенные кристаллы промывали в смеси 80 мл этилацетата и 16 мл воды. Осадок фильтровали и промывали водой и этилацетатом. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 6,02 г 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 47,7%, степень чистоты: 99,89%).

Пример 5.

В реакционную емкость помещали 15,0 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 15,8 г (в 2,5-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание в токе азота при температуре от 195 до 210°C в течение 2 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 96,1%. После добавления к реакционной смеси дифенилового эфира и этилацетата и образования гомогенного раствора добавляли 12,0 г (в 1,1-кратном эквиваленте) моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Полученные неочищенные кристаллы (степень чистоты: 98,4%) перекристаллизовывали в смеси 300 мл этилацетата и 60 мл воды. Осадок фильтровали и промывали водой, а затем этилацетатом. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 25,7 г 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 85,3%, степень чистоты: 99,85%).

Пример 6.

В реакционную емкость помещали 15,0 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 15,8 г (в 2,5-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание в токе азота при температуре от 195 до 210°C в течение 2 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 97,5%. К реакционной смеси добавляли н-октилацетат и этилацетат, и образовывался гомогенный раствор. Затем к раствору добавляли 12,0 г (в 1,1-кратном эквиваленте) моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 28,6 г 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 94,8%, степень чистоты: 99,09%).

Температура плавления: от 218,9 до 219,6°C.

Пример 7.

В реакционную емкость помещали 5,00 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 6,32 г (в 3,0-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание в токе азота при температуре от 155 до 165°C в течение 14 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 89,7%. После добавления к реакционной смеси н-октилацетата и этилацетата и образования гомогенного раствора добавляли 4,00 г (в 1,1-кратном эквиваленте) моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. Перемешивание проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 8,47 г 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 84,2%, степень чистоты: 94,36%).

Температура плавления: от 218,9 до 219,6°C.

Пример 8.

В реакционную емкость помещали 15,0 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 19,0 г (в 3,0-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание в токе азота при температуре от 195 до 210°C в течение 1,5 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 97,2%. После добавления к реакционной смеси дифенилового эфира и этилацетата и образования гомогенного раствора к раствору добавляли 12,0 г (в 1,1-кратном эквиваленте) моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и дополнительно перемешивали при 10°C или меньше в течение 30 мин. Осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Полученные неочищенные кристаллы (степень чистоты: 99,1%) промывали в смеси 300 мл этилацетата и 60 мл воды. Осадок фильтровали и промывали водой, а затем этилацетатом. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 26,8 г 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 88,8%, степень чистоты: 99,96%).

Температура плавления: от 218,9 до 219,6°C.

Пример 9.

В реакционную емкость помещали 12,0 кг 4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина и 12,6 (в 2,5-кратном эквиваленте) гидрохинона. После продувания азотом проводили перемешивание в токе азота при температуре от 195 до 210°C в течение 2 ч. Степень превращения определяли путем HPLC после протекания реакции на 95,6%. После добавления к реакционной смеси дифенилового эфира и этилацетата и образования гомогенного раствора к раствору добавляли 9,61 кг (в 1,1-кратном эквиваленте) моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. Перемешивание проводили при от 10°C до комнатной температуры в течение 1 ч. Осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Полученные неочищенные кристаллы (степень чистоты: 96,8%) перекристаллизовывали в смеси 240 л этилацетата и 48 л воды. Осадок фильтровали и промывали водой, а затем этилацетатом. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 21,1 кг 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 87,7%, степень чистоты: 99,82%).

Получение 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина.

Эталонный пример 2.

Добавляли 90,0 г 4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, 62,6 г 4-бромфенола, 77,0 мг ацетата палладия(II), 360 мг три-*t*-бутилфосфония тетрафенилбората, 76 г трет-бутоксид натрия и 450 мл толуола. После продувания азотом обеспечивали продолжение реакции при 90°C или больше в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси добавляли 33,5 мл хлористоводородной кислоты, 6,3 г аскорбиновой кислоты и 18 г силикагеля и проводили перемешивание при 60°C в течение 30 мин. После перемешивания удаляли нерастворимое вещество с помощью фильтрации и добавляли к фильтрату 270 мл воды. Полученную в результате смесь разделяли на слои. После концентрирования органического слоя к концентрированному остатку добавляли 900 мл этилацетата и 72,1 г моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После перемешивания добавляли 180 мл воды и 90 мл метанола и растворяли реакционную смесь при нагревании с обратным холодильником. После подтверждения растворения раствор охлаждали и проводили перемешивание при 10°C или меньше в течение 1 ч. После перемешивания осадок фильтровали, промывали 270 мл воды и 270 мл этилацетата и затем высушивали на воздухе с получением 157,4 г 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина пара-толуолсульфоната (выход выделения: 87,0%).

Получение (2R)-2-метил-6-нитро-2-{4-[4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидин-1-ил]феноксиметил}-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазола.

Пример 10.

В реакционную емкость добавляли 120 кг 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, 20,1 кг моногидрата гидроксида лития, 240 л толуола и 588 л воды. После продувания азотом проводили перемешивание при температуре от 40 до 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли 62,4 кг (R)-2-метилглицидил-4-азотбензолсульфоната и 25,4 кг 50% водного раствора тетра-*n*-бутиламмония хлорида. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч (внутренняя температура: 87°C). После охлаждения реакционной смеси добавляли 120 л толуола и разделяли на слои полученную в результате смесь.

Органический слой промывали с 240 л воды и концентрировали при пониженном давлении. После добавления 600 л метанола к концентрированному остатку и подтверждения, что концентрированный остаток растворился, раствор охлаждали и перемешивали при 10°C или меньше в течение 1 ч. После добавления 240 л воды дополнительно проводили перемешивание при 10°C или меньше в течение 30 мин. Осадок фильтровали. Полученные кристаллы промывали 480 л воды с получением влажных кристаллов.

После промывания 31 кг 2-хлор-4-нитроимидазола, 17 кг ацетата натрия и 90 л трет-бутилацетата влажные кристаллы помещали в реакционную емкость. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч (внутренняя температура: 90°C). После охлаждения реакционной смеси добавляли 630 л метанола. Затем проводили охлаждение при 10°C или меньше и добавляли по каплям 42 л 25% водного раствора гидроксида натрия при 10°C или меньше. Перемешивание проводили при 10°C или меньше в течение 1 ч и 30 мин и дополнительно проводили перемешивание при температуре от 10 до 20°C в течение 1 ч. После добавления 45 л этилацетата и 45 л воды проводили перемешивание при температуре от 40 до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 30°C или меньше и фильтровали осадок. Полученный осадок промывали 270 л метанола и 360 л воды с получением влажных кристаллов.

В реакционную емкость помещали полученные влажные кристаллы и 900 л метанола. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч (внутренняя температура: 65°C). Реакционную смесь охлаждали до 30°C или меньше и фильтровали осадок. Полученный осадок промывали 270 л метанола с получением кристаллов. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 69 кг неочищенного 1-{4-[(2R)-3-(2-хлор-4-нитроимидазол-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропокси]фенил}-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина (выход выделения: 61%).

69 кг неочищенного 1-{4-[(2R)-3-(2-хлор-4-нитроимидазол-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропоксифенил]-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина) перекристаллизовали в смеси 380 л ацетона и 380 л этанола. Полученные кристаллы высушивали на воздухе с получением 58 кг 1-{4-[(2R)-3-(2-хлор-4-нитроимидазол-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропоксифенил]-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина) (выход выделения: 84%).

Данные ЯМР-спектра 1-{4-[(2R)-3-(2-хлор-4-нитроимидазол-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропоксифенил]-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина) представляют собой следующее.

¹H-ЯМР(300 МГц, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, s), 1,88-2,02 (2H, m), 2,03-2,19 (2H, m), 2,95-3,08 (2H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,81 (1H, d, J=9,4 Гц), 3,85 (1H, d, J=9,4 Гц), 4,15 (1H, d, J=14,3 Гц), 4,28 (1H, d, J=14,3 Гц), 4,37-4,48 (1H, m), 6,81 (2H, d, J=8,6 Гц), 6,87-6,97 (4H, m), 7,14 (2H, d, J=8,6 Гц), 8,01 (1H, s).

Получение (R)-2-метил-3-(4-(4-(4-(трифторметокси)феноксипиперидин-1-ил)феноксипропан-1,2-диол пара-толуолсульфоната).

Пример 11.

3,84 кг 2-метилаллилового спирта, 0,75 кг D-(-)-диизопропилтартрата и 1,12 кг молекулярного сита (торговое название: Zeolum A-3 (выпускается компанией Tosoh Corporation)) растворяли в 28 л толуола. После продувания азотом раствор охлаждали до -20°C при перемешивании. После добавления 0,76 кг изопропоксида титана при температуре от -25 до -15°C и перемешивания в течение 30 мин добавляли по каплям 13,2 кг 80% гидропероксида кумола при температуре от -20 до -10°C. После завершения капельного добавления проводили перемешивание при температуре от -20 до -10°C в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли 0,52 кг диметилсульфоксида при температуре от -15 до 15°C и повышали температуру до приблизительно 15°C.

Добавляли 2,18 кг диметилсульфоксида при температуре от 15 до 40°C и проводили перемешивание при температуре от 30 до 50°C в течение 3 ч. После обеспечения выдерживания реакционной смеси в течение ночи добавляли 0,56 кг диатомового порошка для фильтрования (торговое название: silica #600H, выпускается компанией Chuo Silika Co., Ltd.). Повышали температуру до 40-50°C и удаляли нерастворимое вещество путем горячего фильтрования. Реакционную емкость тщательно промывали 14 л толуола. К фильтрату добавляли 14 кг соли пара-толуолсульфоновой кислоты и 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина, 1,79 кг моногидрата гидроксида лития и 14 л диметилсульфоксида. После продувания азотом проводили перемешивание при температуре от 15 до 35°C в течение 30 мин. Затем повышали температуру и проводили перемешивание при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. После перемешивания реакционную смесь охлаждали до приблизительно 70°C. После добавления 70 л толуола, 2,40 кг молочной кислоты и 28 л воды проводили перемешивание при температуре от 60 до 70°C в течение 30 мин. После удаления водного слоя промывали органический слой 24 л водного раствора бикарбоната натрия и затем 24 л воды. Полученную в результате смесь концентрировали при атмосферном давлении с отгонкой 42 л толуола и охлаждали остаток до приблизительно 60°C. После добавления 28 л изопропилового спирта и 5,32 кг моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты температуру регулировали до 50-60°C. После осаждения кристаллов проводили перемешивание при температуре от 50 до 60°C в течение 2 ч. После перемешивания полученную в результате смесь охлаждали до 10°C или меньше и фильтровали осадок. Кристаллы промывали с помощью смешанного раствора 21 л толуола и 2,8 л изопропилового спирта. Полученные кристаллы высушивали на воздухе. После высушивания получали 12,4 кг (R)-2-метил-3-(4-(4-(4-(трифторметокси)феноксипиперидин-1-ил)феноксипропан-1,2-диол пара-толуолсульфоната) (выход выделения: 75,6%).

Получение (R)-1-[4-{(2,3-Эпокси-2-метилпропоксифенил)-4-(4-(трифторметоксифеноксипиперидина))].

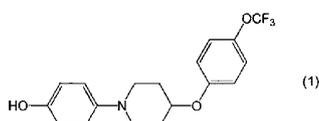
Пример 12.

В реакционную емкость добавляли 12,0 кг (R)-2-метил-3-(4-(4-(4-(трифторметокси)феноксипиперидин-1-ил)феноксипропан-1,2-диол пара-толуолсульфоната), 4,55 кг триэтиламина и 12 л циклопентилметилового эфира и растворяли путем нагревания до 50°C или меньше. После растворения раствор охлаждали до 0°C или меньше и добавляли по каплям 2,35 кг метилсульфонилхлорида при 10°C или меньше. После завершения капельного добавления перемешивание проводили в течение 10 мин. После перемешивания добавляли 12 л циклопентилметилового эфира, 12 л воды и 12 л 25% водного раствора гидроксида натрия и проводили перемешивание при температуре от 40 до 60°C в течение 1 ч и 30 мин. После перемешивания добавляли 2,4 л изопропилового спирта и проводили перемешивание. После удаления водного слоя промывали органический слой 12 л воды. После промывания концентрировали раствор циклопентилметилового эфира при пониженном давлении. После добавления 60 л изопропилового спирта к концентрированному остатку полученную в результате смесь нагревали до 60°C. После добавления 24 л воды при температуре от 50 до 70°C полученную в результате смесь нагревали и перемешивали до подтверждения растворения. После подтверждения растворения раствор охлаждали до 30-50°C до подтверждения осаждения кристаллов. После подтверждения осаждения кристаллов проводили перемешивание при температуре от 30 до 50°C в течение 1 ч. После перемешивания добавляли 36 л воды. По-

лученную в результате смесь охлаждали до 10°C или меньше и проводили перемешивание при 10°C или меньше в течение 1 ч. После перемешивания фильтровали осадок и промывали кристаллы 36 л воды. После промывания полученные кристаллы хранили в виде влажных кристаллов (выход влажных кристаллов: 8,39 кг).

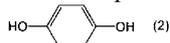
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (1)



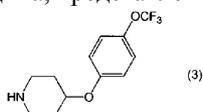
или его соли,

при этом способ включает стадию нагревания гидрохинона, представленного формулой (2)



или его соли и

4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (3)



или его соли,

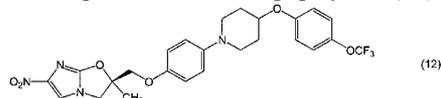
при этом гидрохинон, представленный формулой (2), или его соль применяют в количестве 2 моль или больше на 1 моль 4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (3), или его соли.

2. Способ получения по п.1, где гидрохинон, представленный формулой (2), или его соль применяют в количестве от 2 до 10 моль на 1 моль 4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (3), или его соли.

3. Способ получения по п.1 или 2, где стадия нагревания включает нагревание при 150°C или больше.

4. Способ получения по любому из пп.1 или 2, где стадию нагревания проводят в условиях отсутствия растворителя.

5. Способ получения соединения, представленного формулой (12)

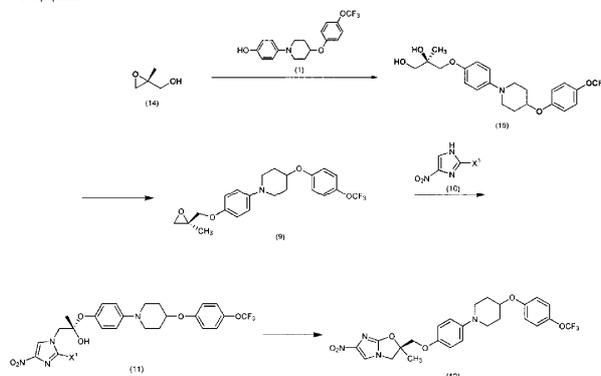


или его соли, при этом способ включает стадии:

(а) получения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (1), или его соли посредством способа по любому из пп.1-4 и

(б) получения соединения, представленного формулой (12), или его соли путем применения 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (1), или его соли в качестве исходного вещества, где стадия (б) включает схемы (B1), (B2) или (B3),

схема (B1) включает стадии



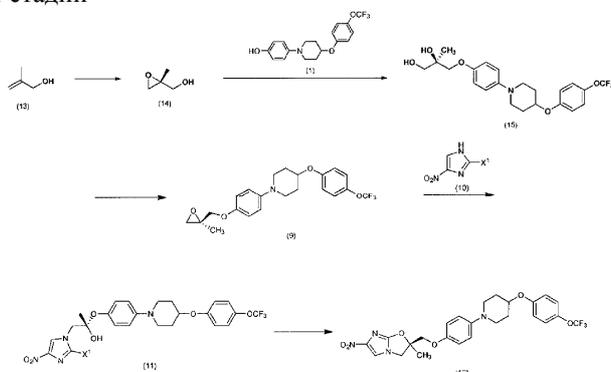
где X¹ представляет собой галоген или нитро,

(с2): осуществления реакции соединения, представленного формулой (14), с 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидином или его солью с получением соединения, представленного формулой (15), или его соли;

(с3): эпексидирования соединения формулы (15) или его соли с получением соединения, представленного формулой (9), или его соли;

(b2): осуществления реакции соединения, представленного формулой (9), или его соли с соединением, представленным формулой (10), с получением соединения, представленного формулой (11), или его соли и

(b3): введения соединения, представленного формулой (11), или его соли в реакцию с замыканием кольца с получением соединения, представленного формулой (12), или его соли; схема (B2) включает стадии



где X^1 представляет собой галоген или нитро,

(с1): окисления соединения, представленного формулой (13), с получением соединения, представленного формулой (14);

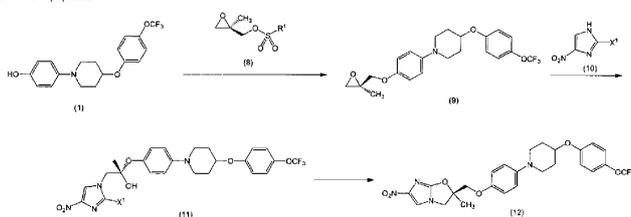
(с2): осуществления реакции соединения, представленного формулой (14), с 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидином или его солью с получением соединения, представленного формулой (15), или его соли;

(с3): эпексидирования соединения, представленного формулой (15), или его соли с получением соединения, представленного формулой (9), или его соли;

(b2): осуществления реакции соединения, представленного формулой (9), или его соли с соединением, представленным формулой (10), с получением соединения, представленного формулой (11), или его соли и

(b3): введения соединения, представленного формулой (11), или его соли в реакцию с замыканием кольца с получением соединения, представленного формулой (12), или его соли;

схема (b3) включает стадии



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена, или фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или нитро, и X^1 представляет собой галоген или нитро,

(b1): осуществления реакции соединения формулы (1) или его соли с соединением, представленным формулой (8) или его солью в присутствии катализатора фазового переноса с получением соединения, представленного формулой (9) или его соли;

(b2) осуществления реакции соединения формулы (9) или его соли с соединением, представленным формулой (10) с получением соединения, представленного формулой (11), или его соли; и

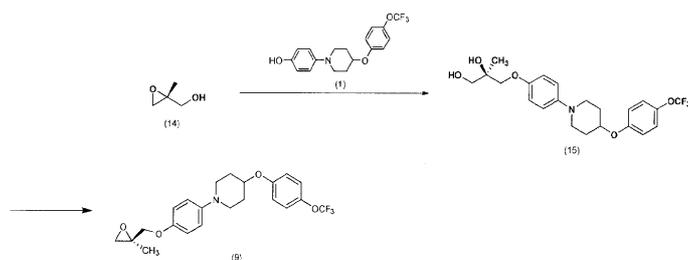
(b3) введения соединения, представленного формулой (11), или его соли в реакцию с замыканием кольца с получением соединения, представленного формулой (12), или его соли.

6. Способ по п.5, где стадия (b) включает схему (B1).

7. Способ по п.5, где стадия (b) включает схему (B2).

8. Способ по п.5, где стадия (b) включает схему (B3).

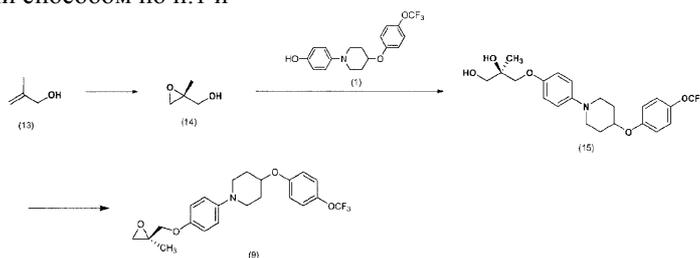
9. Способ получения соединения, представленного формулой (9) или его соли, включающий получение 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (1), или его соли способом по п.1 и



стадию (с2) осуществления реакции соединения, представленного формулой (14), с 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидином или его солью с получением соединения, представленного формулой (15), или его соли; и

стадию (с3) эпоксилирования соединения, представленного формулой (15), или его соли с получением соединения, представленного формулой (9), или его соли.

10. Способ получения соединения, представленного формулой (9) или его соли, включающий получение 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (1), или его соли способом по п.1 и

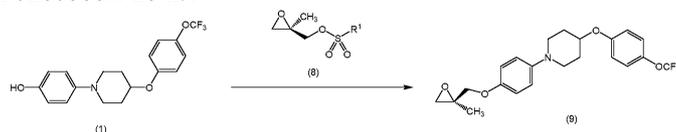


стадию (с1) окисления соединения, представленного формулой (13), с получением соединения, представленного формулой (14);

стадию (с2) осуществления реакции соединения, представленного формулой (14), с 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидином или его солью с получением соединения, представленного формулой (15), или его соли; и

стадию (с3): эпоксилирования соединения, представленного формулой (15), или его соли с получением соединения, представленного формулой (9), или его соли.

11. Способ получения соединения, представленного формулой (9) или его соли, включающий получение 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, представленного формулой (1), или его соли способом по п.1



и стадию (b1) осуществления реакции 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина или его соли с соединением, представленным формулой (8) или его солью в присутствии катализатора фазового переноса с получением соединения, представленного формулой (9) или его соли, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена, или фенил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или нитро.

