



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
C07C 213/02 (2006.01)  
C07D 295/08 (2006.01)  
C07D 211/36 (2006.01)  
C07C 215/76 (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2006137563/04, 25.03.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
25.03.2005(30) Конвенционный приоритет:  
25.03.2004 JP 2004-089652

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2008

(45) Опубликовано: 20.12.2009 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Haga K.; Iwaya K.; Kaneko R., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1986, 59, 3, 803-807. Leonard N.J.; Sauers R.R., *Journal of Organic Chemistry*, 1956, 21, 1187-1188. Harris M. C.; Huang X.; Buchwald S.L., *Organic Letters*, 2002, 4, 17, 2885-2888. Hideo I., et al., *Synthesis*, 1982, 6, 471-472. WO 02/083030 A, 24.10.2002. Lennon M., Proctor (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 25.10.2006

(86) Заявка РСТ:  
JP 2005/006408 (25.03.2005)(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/092832 (06.10.2005)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

КИЙОКАВА Хироси (JP),  
АКИ Синдзи (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.  
(JP)

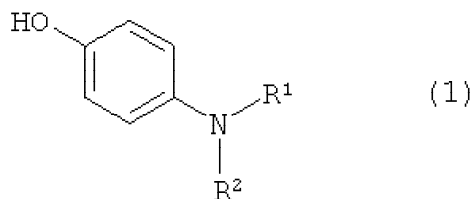
RU 2 376 280 C2

RU 2 376 280 C2

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

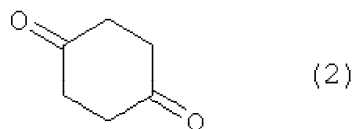
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения аминофенольного соединения, представленного формулой (1)

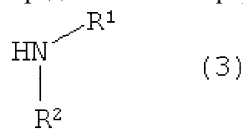


(где каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу,

которая может быть замещена фенилом, или фенил; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с соседним атомом азота могут образовывать 5- или 6-членную гетероциклическую группу, выбранную из группы, включающей пиперидинил и пиперазинил; гетероциклическая группа может быть замещена 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной группы и феноксигруппы, которая может иметь C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппу, замещенную 1-3 атомами галогена), который включает введение циклогександионового соединения, представленного формулой (2)



в реакцию с аминовым соединением, представленным формулой (3)



(где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют вышеуказанные значения), при нейтральных или основных условиях. 7 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

G.R., *Journal of the Chemical Society, Perk. Trans.* 1, 1979, 8, 2009-2012. SU 300461, 23.06.1971. SU 189773, 10.01.1967.

RU 2 3 7 6 2 8 0 C 2

RU 2 3 7 6 2 8 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*C07C 213/02* (2006.01)  
*C07D 295/08* (2006.01)  
*C07D 211/36* (2006.01)  
*C07C 215/76* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006137563/04, 25.03.2005**(24) Effective date for property rights:  
**25.03.2005**(30) Priority:  
**25.03.2004 JP 2004-089652**(43) Application published: **27.04.2008**(45) Date of publication: **20.12.2009 Bull. 35**(85) Commencement of national phase: **25.10.2006**(86) PCT application:  
**JP 2005/006408 (25.03.2005)**(87) PCT publication:  
**WO 2005/092832 (06.10.2005)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**KIJOKAVA Khirosi (JP),  
AKI Sindzi (JP)**

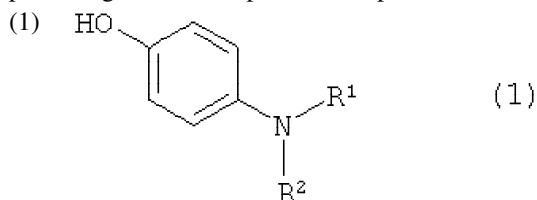
(73) Proprietor(s):

**OTsUKA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)****(54) METHOD OF PRODUCING AMINOPHENOL COMPOUNDS**

(57) Abstract:

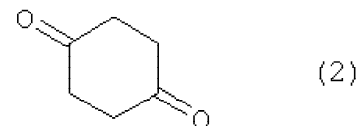
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing and aminophenol compound of formula

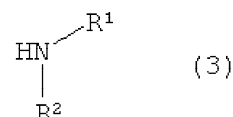


where each of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, which can be identical or different, are a hydrogen atom, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group, which can be substituted with phenyl, or phenyl; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the neighbouring nitrogen atom can form a 5- or 6-member heterocyclic group, selected from piperidinyl and piperazinyl; the heterocyclic group can be substituted with one

substitute selected from hydroxyl group, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group and phenoxy group, which can have a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group, substituted with 1-3 halogen atoms. The method involves reacting a cyclohexanedione compound of formula (2) with a amine



compound of formula (3)



where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> assume values given above, in neutral or basic conditions.

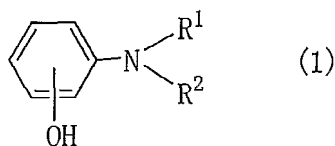
EFFECT: wider range of use of the compound.  
8 cl, 4 dwg, 13 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к способу получения аминофенольных соединений.

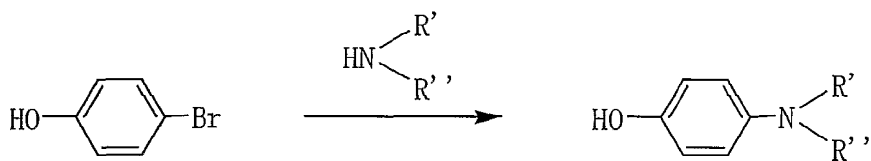
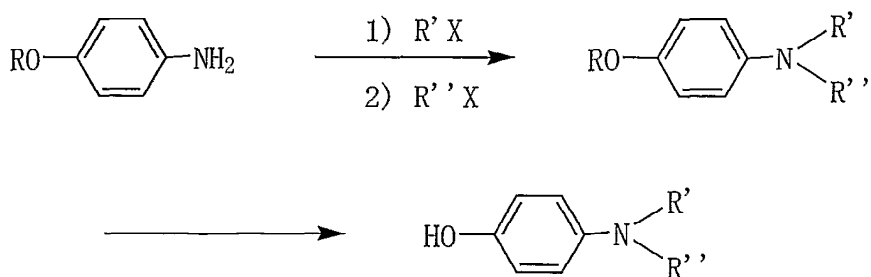
Предшествующий уровень техники

Аминофенольные соединения, представленные формулой (1), и их соли:



(где каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, замещенную или незамещенную арильную группу или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с соседним атомом азота могут образовывать 5- или 6-членный гетероцикл с или без других промежуточных гетероатомов; гетероцикл может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, замещенной или незамещенной низшей алкильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы, замещенной или незамещенной арилокси группы, замещенной или незамещенной гетероциклической группы и оксигруппы, замещенной замещенной или незамещенной гетероциклической группой; и гидроксильная группа в формуле (1) является заместителем во втором или четвертом положении фенильного кольца) являются пригодными в качестве промежуточных соединений для синтеза различных фармацевтических агентов (предпочтительно противотуберкулезных агентов) и агрохимических средств.

До сих пор в качестве способа получения аминофенольных соединений известны, например, способы, показанные на представленных ниже реакционной схеме-1 и реакционной схеме-2 (Stephen L. Buchwald et al. Organic Letters, vol. 4, 2885 (2002)).

Реакционная схема-1Реакционная схема-2

На указанных выше схемах группа -NR'R'' представляет собой дибутиламиногруппу, N-метиланилиногруппу, морфолиногруппу, 4-метилпиперидинильную группу, 4-гидроксипиперидинильную группу, 4-метиланилиногруппу, 4-метоксианилиногруппу и 3,4-диметоксианилиногруппу, и R представляет собой защитную группу гидроксильной группы.

Эти способы, однако, имеют различные недостатки и поэтому не пригодны для

промышленного способа производства.

Например, способ, показанный на реакционной схеме-1, требует дорогих основных или металлических катализаторов, таких как палладиевый катализатор, ароматический трифлат и медный катализатор. Способ, показанный на реакционной

схеме-2, требует сложной стадии защиты гидроксильной группы фенола и последующего удаления защитной группы.

Kazuo Haga et al. (Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 1586 (1984) и Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 803-807 (1986)) описывают, что реакция 1,4-циклогександиона и вторичного амина в

присутствии кислотного катализатора не приводит к аминифенольному соединению или, если приводит, то выход составляет всего от 4 до 12% и основным продуктом

реакции является анилиновое соединение.

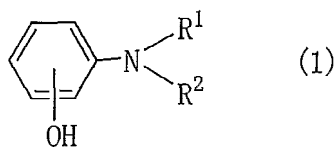
A. Reiker et al. (Tetrahedron, 23, 3723 (1967)), J. Figueras et al. (J. Org. Chem., 36, 3497 (1971)) и JP-A-62-29557 описывают, что реакция 1,4-бензохинона и первичного амина в присутствии кислотного катализатора приводит к хинонмоноиминному соединению и полученное хинонмоноиминное соединение должно быть дополнительно восстановлено для получения целевого аминифенольного соединения.

#### Описание изобретения

Цель настоящего изобретения состоит в обеспечении выгодного с точки зрения промышленности способа получения аминифенольных соединений, представленных формулой (1), при помощи простых и легковыполнимых операций с высоким выходом и высокой чистотой.

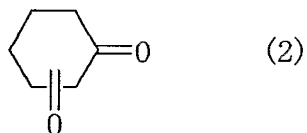
Для того чтобы решить указанные выше проблемы, авторы настоящего изобретения осуществили интенсивные исследования, направленные на способ получения аминифенольных соединений, представленных формулой (1), и в результате обнаружили, что перечисленные выше проблемы могут быть решены путем введения циклогександионового соединения формулы (2) в реакцию с аминовым соединением формулы (3) при нейтральных или основных условиях. Настоящее изобретение было выполнено на основании указанных полученных данных.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения аминифенольного соединения, представленного формулой (1)

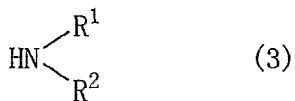


(где каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, замещенную или незамещенную арильную группу или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с соседним атомом азота могут образовывать 5- или 6-членный гетероцикл с или без других промежуточных гетероатомов; гетероцикл может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, замещенной или незамещенной низшей алкильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы, замещенной или незамещенной арилокси группы, замещенной или незамещенной гетероциклической группы и оксигруппы, замещенной замещенной или

45 незамещенной гетероциклической группой; и гидроксильная группа в формуле (1) является заместителем во 2- или 4-положении по отношению к аминогруппе фенильного кольца), который включает введение циклогександионового соединения, представленного формулой (2)



5 в реакцию с аминовым соединением, представленным формулой (3)



10 (где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют вышеуказанные значения), при нейтральных или основных условиях.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ согласно указанному выше способу, где каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода; низшую алкильную группу, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы и замещенной или незамещенной гетероциклической группы; арильную группу, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена; или гетероциклическую группу, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низших алкоксигрупп, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с соседним атомом азота могут образовывать 5- или 6-членный гетероцикл с или без других промежуточных гетероатомов; и гетероцикл может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы; низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы и замещенной или незамещенной гетероциклической группы; арильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена; арилоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена; гетероциклической группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и

атомов галогена; и оксигруппы, замещенной гетероциклической группой, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена.

Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно указанному выше способу, где каждый из  $R^1$  и  $R^2$ , которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода; низшую алкильную группу, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы и замещенной или незамещенной гетероциклической группы; арильную группу, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена; или гетероциклическую группу, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена.

Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно указанному выше способу, где  $R^1$  и  $R^2$  вместе с соседним атомом азота могут образовывать 5- или 6-членный гетероцикл с или без других промежуточных гетероатомов и гетероцикл может быть замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы; низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы и замещенной или незамещенной гетероциклической группы; арильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена; арилоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена; гетероциклической группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена; и оксигруппы, замещенной гетероциклической группой, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из низшей алкильной группы, которая

может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, низшей алкоксигруппы, которая может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, и атомов галогена.

5 Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно указанным выше способам, где арильная группа представляет собой фенильную группу или нафтильную группу; арилоксигруппа представляет собой феноксигруппу или нафтилоксигруппу; гетероциклическая группа представляет собой 5- или 6-членную насыщенную или  
10 ненасыщенную гетероциклическую группу; и оксигруппа, замещенная гетероциклической группой, представляет собой оксигруппу, замещенную 5- или 6-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группой.

Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно вышеуказанному способу, где аминофенольное соединение представляет собой  
15 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин, 1-(4-гидроксифенил)-4-гидроксипиперидин, 1-(4-гидроксифенил)пиперидин, 1-(4-гидроксифенил)-4-метилпиперазин, N-(4-гидроксифенил)-N-метиланилин, N-(4-гидроксифенил)анилин или N-(4-гидроксифенил)дибензиламин.

20 Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно вышеуказанным способам, который проводят в присутствии дегидрогенизирующего агента, где дегидрогенизирующий агент используют в количестве по меньшей мере 1 мас.% по отношению к количеству аминного соединения формулы (3).

Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно вышеуказанным способам, который проводят без дегидрогенизирующего агента.

Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно вышеуказанным способам, который проводят при нейтральных условиях.

Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно вышеуказанным способам, который проводят в присутствии основного соединения, где основное соединение  
30 используют в количестве от 0,5 до 5 моль в расчете на 1 моль аминного соединения формулы (3).

Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно вышеуказанным способам, где реакцию проводят при температуре реакции от комнатной температуры до 150°C.

35 Настоящее изобретение обеспечивает способ согласно вышеуказанным способам, где циклогександионовое соединение формулы (2) используют в количестве от эквимолярного до 10 моль на 1 моль аминного соединения формулы (3).

40 Более конкретно, группы, описанные в формуле (1), представляют собой следующие.

Примеры замещенной или незамещенной низшей алкильной группы включают линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, замещенной или незамещенной  
45 арильной группы и замещенной или незамещенной гетероциклической группы, такие как метил, этил, пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 4-гидроксибутил, 1,1-диметил-2-гидроксиэтил,  
50 5,5,4-тригидроксипентил, 5-гидроксипентил, 6-гидроксигексил, 1-гидроксиизопропил, 2-метил-3-гидроксипропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, дифторметил, дибромметил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил,



4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дихлоргексил, 3-гидрокси-2-хлорпропил, бензил, 2-фенилэтил, 1-фенилэтил, 3-фенилпропил, 4-фенилбутил, 5-фенилпентил, 6-фенилгексил, 1,1-диметил-2-фенилэтил, 2-метил-3-фенилпропил,  $\alpha$ -нафтилметил,  $\beta$ -нафтилметил, 2-( $\alpha$ -нафтил)этил, 1-( $\beta$ -нафтил)этил, 3-( $\alpha$ -нафтил)пропил, 4-( $\beta$ -нафтил)бутил, 5-( $\alpha$ -нафтил)пентил, 6-( $\beta$ -нафтил)гексил, 1,1-диметил-2-( $\alpha$ -нафтил)этил, 2-метил-3-( $\beta$ -нафтил)пропил, 3-фурилметил, (4-морфолино)метил, (1-пиперазинил)метил, (1-пирролидинил)метил, (1-пиперидинил)метил, (3-пиридил)метил, 2-(2-тиенил)этил, 1-(3-пирролил)этил, 3-(2-оксазолил)пропил, 4-(2-тиазолил)бутил, 5-(2-имидазолил)пентил, 6-(2-пиридил)гексил, 1,1-диметил-2-(2-пиримидил)этил и 2-метил-3-(3-пиридазил)пропил.

Примеры замещенной или незамещенной арильной группы включают фенильные группы, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, и нафтильные группы, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей. Примеры заместителя арильной группы включают линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метил, этил, пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 4-гидроксибутил, 1,1-диметил-2-гидроксиэтил, 5,5,4-тригидроксипентил, 5-гидроксипентил, 6-гидроксигексил, 1-гидроксиизопрропил, 2-метил-3-гидроксипропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, дифторметил, дибромметил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дихлоргексил, 3-гидрокси-2-хлорпропил и т.п.; линейные или разветвленные алкоксигруппы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метокси, этокси, пропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, н-гексилокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси, 1-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2,3-дигидроксипропокси, 4-гидроксибутокси, 1,1-диметил-2-гидроксиэтокси, 5,5,4-тригидроксипентилокси, 5-гидроксипентилокси, 6-гидроксигексилокси, 1-гидроксиизопрропокси, 2-метил-3-гидроксипропокси, трифторметокси, трихлорметокси, хлорметокси, бромметокси, фторметокси, йодметокси, дифторметокси, дибромметокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-хлорпропокси, 2,3-дихлорпропокси, 4,4,4-трихлорбутокси, 4-фторбутокси, 5-хлорпентилокси, 3-хлор-2-метилпропокси, 5-бромгексилокси, 5,6-дихлоргексилокси, 3-гидрокси-2-хлорпропокси и т.п.; или атомы галогена, такие как атом фтора, атом брома, атом хлора и атом йода. Если присутствуют два или более заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Примеры замещенной или незамещенной гетероциклической группы включают гетероциклические группы, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей. Примеры гетероциклической группы включают 5- или 6-членные насыщенные или ненасыщенные гетероциклические группы, такие как фурил, тиенил, пирролил, 2Н-пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, фуразанил, пиранил, пиридил, пиридазил, пиримидил, пиразил, пиперидил, пиперазил, пирролидинил, морфолин и т.п. Примеры заместителя гетероциклической группы включают линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6

атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метил, этил, пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 4-гидроксибутил, 1,1-диметил-2-гидроксиэтил, 5,5,4-тригидроксипентил, 5-гидроксипентил, 6-гидроксигексил, 1-гидроксиизопропил, 2-метил-3-гидроксипропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, дифторметил, дибромметил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дихлоргексил, 3-гидрокси-2-хлорпропил и т.п.; линейные или разветвленные алкоксигруппы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метокси, этокси, пропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, н-гексилокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси, 1-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2,3-дигидроксипропокси, 4-гидроксибутокси, 1,1-диметил-2-гидроксиэтокси, 5,5,4-тригидроксипентилокси, 5-гидроксипентилокси, 6-гидроксигексилокси, 1-гидроксиизопропокси, 2-метил-3-гидроксипропокси, трифторметокси, трихлорметокси, хлорметокси, бромметокси, фторметокси, йодметокси, дифторметокси, дибромметокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-хлорпропокси, 2,3-дихлорпропокси, 4,4,4-трихлорбутокси, 4-фторбутокси, 5-хлорпентилокси, 3-хлор-2-метилпропокси, 5-бромгексилокси, 5,6-дихлоргексилокси, 3-гидрокси-2-хлорпропокси и т.п.; или атомы галогена, такие как атом фтора, атом брома, атом хлора и атом йода. Если присутствуют два или более заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Примеры замещенной или незамещенной арилоксигруппы включают феноксигруппы, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, и нафтилоксигруппы, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей. Примеры заместителя арильной группы включают линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метил, этил, пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 4-гидроксибутил, 1,1-диметил-2-гидроксиэтил, 5,5,4-тригидроксипентил, 5-гидроксипентил, 6-гидроксигексил, 1-гидроксиизопропил, 2-метил-3-гидроксипропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, дифторметил, дибромметил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дихлоргексил, 3-гидрокси-2-хлорпропил и т.п.; линейные или разветвленные алкоксигруппы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метокси, этокси, пропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, н-гексилокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси, 1-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2,3-дигидроксипропокси, 4-гидроксибутокси, 1,1-диметил-2-гидроксиэтокси, 5,5,4-тригидроксипентилокси, 5-гидроксипентилокси, 6-гидроксигексилокси, 1-гидроксиизопропокси, 2-метил-3-гидроксипропокси, трифторметокси, трихлорметокси, хлорметокси, бромметокси, фторметокси, йодметокси,

дифторметокси, дибромметокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-хлорпропокси, 2,3-дихлорпропокси, 4,4,4-трихлорбутокси, 4-фторбутокси, 5-хлорпентилокси, 3-хлор-2-метилпропокси, 5-бромгексилокси, 5,6-дихлоргексилокси, 3-гидрокси-2-хлорпропокси и т.п.; или атомы галогена, такие как атом фтора, атом брома, атом хлора и атом йода. Если присутствуют два или более заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Оксигруппа, замещенная замещенной или незамещенной гетероциклической группой, означает, например, оксигруппу, замещенную гетероциклической группой, которая может иметь от 1 до 3 заместителей. Примеры оксигруппы, замещенной гетероциклической группой, включают оксигруппу, замещенную 5- или 6-членной насыщенной или ненасыщенной гетероциклической группой, такую как фурилокси, тиенилокси, пирролилокси, 2Н-пирролилокси, оксазолилокси, изоксазолилокси, тиазолилокси, изотиазолилокси, имидазолилокси, пиразолилокси, фуразанилокси, пиранилокси, пиридилокси, пиридазилокси, пиримидилокси, пиразилокси, пиперидилокси, пиперазилокси, пирролидинилокси, морфолинокси и т.п. Примеры заместителя гетероциклической группы включают линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метил, этил, пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 4-гидроксибутил, 1,1-диметил-2-гидроксиэтил, 5,5,4-тригидроксипентил, 5-гидроксипентил, 6-гидроксигексил, 1-гидроксиизопропил, 2-метил-3-гидроксипропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, дифторметил, дибромметил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дихлоргексил, 3-гидрокси-2-хлорпропил и т.п.; линейные или разветвленные алкоксигруппы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метокси, этокси, пропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, н-гексилокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси, 1-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2,3-дигидроксипропокси, 4-гидроксибутокси, 1,1-диметил-2-гидроксиэтокси, 5,5,4-тригидроксипентилокси, 5-гидроксипентилокси, 6-гидроксигексилокси, 1-гидроксиизопропокси, 2-метил-3-гидроксипропокси, трифторметокси, трихлорметокси, хлорметокси, бромметокси, фторметокси, йодметокси, дифторметокси, дибромметокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-хлорпропокси, 2,3-дихлорпропокси, 4,4,4-трихлорбутокси, 4-фторбутокси, 5-хлорпентилокси, 3-хлор-2-метилпропокси, 5-бромгексилокси, 5,6-дихлоргексилокси, 3-гидрокси-2-хлорпропокси и т.п.; или атомы галогена, такие как атом фтора, атом брома, атом хлора и атом йода. Если присутствуют два или более заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Примеры 5- или 6-членной гетероциклической группы, образованной R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с соседним атомом азота с или без других промежуточных гетероатомов, включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолино- и тиаморфолиногруппы. Гетероциклическая группа может быть замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, указанной выше замещенной или незамещенной нижней алкильной группы, указанной выше замещенной или

незамещенной арильной группы, указанной выше замещенной или незамещенной арилоксигруппы, указанной выше замещенной или незамещенной гетероциклической группы и указанной выше оксигруппы, замещенной замещенной или незамещенной гетероциклической группой. Если присутствуют два или более заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Способ получения аминифенольного соединения формулы (1) по настоящему изобретению описан ниже.

Аминифенольное соединения формулы (1) по настоящему изобретению получают введением циклогександионового соединения, представленного формулой (2), в реакцию с аминным соединением, представленным формулой (3), при нейтральных или основных условиях.

Реакцию циклогександионового соединения, представленного формулой (2), и аминного соединения, представленного формулой (3), проводят в подходящем растворителе в присутствии или в отсутствие дегидрогенизирующего агента с или без основного соединения.

Примеры используемого растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, хлороформ и тетрахлорид углерода, низшие спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол, кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, монометиловый эфир этиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, сложные эфиры, такие как этилацетат и метилацетат, ацетонитрил, пиридин, 2,4,6-коллидин, диметилсульфоксид, диметилформамид, триамид гексаметилфосфорной кислоты и смешанный растворитель из указанных.

Примеры дегидрогенизирующего агента включают металлические катализаторы, такие как палладий, платина, иридий, родий, марганец, рутений и никель.

Металлический катализатор может быть катализатором, в котором указанный выше металл нанесен на инертный носитель, такой как активированный уголь, окись алюминия, сульфат бария и карбонат кальция, как палладий на углероде.

Дегидрогенизирующий агент используют один или в смеси двух или более видов.

Количество дегидрогенизирующего агента обычно составляет по меньшей мере 1 мас.%, предпочтительно примерно от 1 до 200 мас.% по отношению к количеству аминного соединения формулы (3).

В качестве основного соединения может использоваться большое число органических оснований и неорганических оснований.

Примеры органического основания включают триэтиламин, триметиламин, пиридин, диметиланилин, N-этилдиизопропиламин, диметиламинопиридин, 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) и

1,8-бис(диметиламино)нафталин.

Примеры неорганического основания включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия; гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и гидроксид цезия; фосфаты, такие как трикалийфосфат, дикалийгидрофосфат, тринатрийфосфат и динатрийгидрофосфат; гидрид калия, гидрид натрия, калий, натрий и амид натрия.

Основное соединение используют одно или в смеси двух или более видов.

Количество основного соединения обычно составляет от 0,5 до 5 моль, предпочтительно от 0,5 до 2 моль в расчете на 1 моль аминного соединения формулы (3).

Количество циклогександионового соединения формулы (2) обычно составляет от эквимолярного до примерно 10 моль, предпочтительно от эквимолярного до примерно 2 моль в расчете на 1 моль аминного соединения формулы (3).

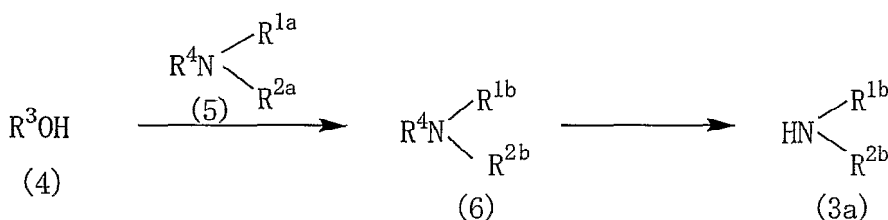
Реакция обычно успешно протекает при температуре примерно от комнатной до примерно 150°C, предпочтительно примерно от комнатной до примерно 100°C. Реакция, как правило, завершается в течение примерно от 1 до 15 часов.

Реакцию можно проводить в присутствии или в отсутствие дегидрогенизирующего агента, но реакция протекает даже в открытой системе (при контакте с воздухом) или при барботировании воздуха или кислорода в систему.

Циклогександионовое соединение, представленное формулой (2), которое используют в качестве исходного вещества, является легкодоступным известным соединением.

Некоторые аминные соединения формулы (3) представляют собой новые соединения и могут быть получены, например, способом, представленным на следующей реакционной схеме-3.

#### Реакционная схема-3



В формулах R<sup>3</sup> представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу; R<sup>1a</sup> и R<sup>2a</sup> вместе с соседним атомом азота могут образовывать 5- или 6-членный гетероцикл с или без других промежуточных гетероатомов (где гетероцикл замещен по меньшей мере одной группой X и может быть дополнительно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, замещенной или незамещенной низшей алкильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы, замещенной или незамещенной арилоксигруппы, замещенной или незамещенной гетероциклической группы и оксигруппы, замещенной или незамещенной гетероциклической группой); R<sup>1b</sup> и R<sup>2b</sup> вместе с соседним атомом азота могут образовывать 5- или 6-членный гетероцикл с или без других промежуточных гетероатомов (где гетероцикл замещен по меньшей мере одной группой -OR<sup>3</sup> и может быть дополнительно замещен 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, замещенной или незамещенной низшей алкильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы, замещенной или незамещенной арилоксигруппы, замещенной или незамещенной гетероциклической группы и оксигруппы, замещенной или незамещенной гетероциклической группой); R<sup>4</sup> представляет собой защитную группу аминогруппы; и X представляет собой низшую алкилсульфонилоксигруппу, фенилсульфонилоксигруппу, фенильное кольцо которой может быть замещено низшей алкильной группой или атомом галогена.

Примеры защитной группы аминогруппы включают низшую

алкоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу и арил-замещенную низшую алкильную группу.

Примеры низшей алкоксикарбонильной группы включают линейные или разветвленные алкоксикарбонильные группы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как метоксикарбонильная, этоксикарбонильная, пропоксикарбонильная, бутоксикарбонильная, трет-бутоксикарбонильная, пентилоксикарбонильная и гексилоксикарбонильная группы.

Примеры арилоксикарбонильной группы включают феноксикарбонильные группы, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, и нафтилоксикарбонильные группы, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей. Примеры заместителя арильной группы включают линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метил, этил, пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 4-гидроксибутил, 1,1-диметил-2-гидроксиэтил, 5,5,4-тригидроксипентил, 5-гидроксипентил, 6-гидроксигексил, 1-гидроксиизопропил, 2-метил-3-гидроксипропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, дифторметил, дибромметил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дихлоргексил, 3-гидрокси-2-хлорпропил и т.п.; линейные или разветвленные алкоксигруппы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метокси, этокси, пропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, н-гексилокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси, 1-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2,3-дигидроксипропокси, 4-гидроксибутокси, 1,1-диметил-2-гидроксиэтокси, 5,5,4-тригидроксипентилокси, 5-гидроксипентилокси, 6-гидроксигексилокси, 1-гидроксиизопропокси, 2-метил-3-гидроксипропокси, трифторметокси, трихлорметокси, хлорметокси, бромметокси, фторметокси, йодметокси, дифторметокси, дибромметокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-хлорпропокси, 2,3-дихлорпропокси, 4,4,4-трихлорбутокси, 4-фторбутокси, 5-хлорпентилокси, 3-хлор-2-метилпропокси, 5-бромгексилокси, 5,6-дихлоргексилокси, 3-гидрокси-2-хлорпропокси и т.п.; или атомы галогена, такие как атом фтора, атом брома, атом хлора и атом йода. Если присутствуют два или более заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Примеры арил-замещенной низшей алкильной группы включают фенил-замещенные линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, и нафтил-замещенные линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, такие как бензил, 2-фенилэтил, 1-фенилэтил, 3-фенилпропил, 4-фенилбутил, 5-фенилпентил, 6-фенилгексил, 1,1-диметил-2-фенилэтил, 2-метил-3-фенилпропил,  $\alpha$ -нафтилметил,  $\beta$ -нафтилметил, 2-( $\alpha$ -нафтил)этил, 1-( $\beta$ -нафтил)этил, 3-( $\alpha$ -нафтил)пропил, 4-( $\beta$ -нафтил)бутил, 5-( $\alpha$ -нафтил)пентил, 6-( $\beta$ -нафтил)гексил, 1,1-диметил-2-( $\alpha$ -нафтил)этил и 2-метил-3-( $\beta$ -нафтил)пропил. Примеры заместителя арильной группы включают линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей,

выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метил, этил, пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 4-гидроксибутил, 1,1-диметил-2-гидроксиэтил, 5,5,4-тригидроксипентил, 5-гидроксипентил, 6-гидроксигексил, 1-гидроксиизопропил, 2-метил-3-гидроксипропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, дифторметил, дибромметил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дихлоргексил, 3-гидрокси-2-хлорпропил и т.п.; линейные или разветвленные алкоксигруппы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из атома галогена и гидроксильной группы, такие как метокси, этокси, пропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, н-гексилокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси, 1-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2,3-дигидроксипропокси, 4-гидроксибутокси, 1,1-диметил-2-гидроксиэтокси, 5,5,4-тригидроксипентилокси, 5-гидроксипентилокси, 6-гидроксигексилокси, 1-гидроксиизопропокси, 2-метил-3-гидроксипропокси, трифторметокси, трихлорметокси, хлорметокси, бромметокси, фторметокси, йодметокси, дифторметокси, дибромметокси, 2-хлорэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-хлорпропокси, 2,3-дихлорпропокси, 4,4,4-трихлорбутокси, 4-фторбутокси, 5-хлорпентилокси, 3-хлор-2-метилпропокси, 5-бромгексилокси, 5,6-дихлоргексилокси, 3-гидрокси-2-хлорпропокси и т.п.; или атомы галогена, такие как атом фтора, атом брома, атом хлора и атом йода. Если присутствуют два или более заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Низшая алкилсульфонилоксигруппа состоит из алкильной группы, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и сульфонилоксигруппы, и их примеры включают метансульфонилоксигруппу, этансульфонилоксигруппу, пропансульфонилоксигруппу, бутансульфонилоксигруппу, пентансульфонилоксигруппу и гексансульфонилоксигруппу.

Примеры фенилсульфонилоксигруппы, фенильное кольцо которой может быть замещено низшими алкильными группами, включают бензолсульфонилоксигруппы, которые могут быть замещены 1-3 линейными или разветвленными алкильными группами, имеющими от 1 до 6 атомов углерода, такие как бензолсульфонилоксигруппа, о-толуолсульфонилоксигруппа, м-толуолсульфонилокси группа, п-толуолсульфонилоксигруппа, 2-этилбензолсульфонилоксигруппа, 3-этилбензолсульфонилоксигруппа, 4-этилбензолсульфонилоксигруппа, 2-пропилбензолсульфонилоксигруппа, 3-пропилбензолсульфонилоксигруппа, 4-пропилбензолсульфонилоксигруппа, 2,3-диметилбензолсульфонилоксигруппа, 2,4-диметилбензолсульфонилоксигруппа и 2,4,6-триметилбензолсульфонилоксигруппа.

Реакцию соединения формулы (4) и соединения формулы (5) обычно проводят в подходящем инертном растворителе в присутствии межфазного катализатора с или без основного соединения.

Примеры используемого растворителя включают воду, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; простые эфиры, такие как

диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, моноглим и диглим; галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ и тетрахлорид углерода; низшие спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, бутанол, трет-бутанол и этиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилацетат и метилацетат; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; пиридины, такие как пиридин и 2,6-лутидин; ацетонитрил; амиды, такие как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон; диметилсульфоксид, триамид гексаметилфосфорной кислоты и смешанный растворитель из указанных.

Примеры межфазного катализатора включают четвертичные аммониевые соли, фосфониевые соли и пиридиниевые соли.

Примеры четвертичной аммониевой соли включают четвертичные аммониевые соли, замещенные группой, выбранной из группы, состоящей из линейной или разветвленной алкильной группы, имеющей от 1 до 18 атомов углерода, фенил-замещенной линейной или разветвленной алкильной группы, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и фенильной группы, такой как тетрабутиламмонийхлорид, тетрабутиламмонийбромид, тетрабутиламмонийфторид, тетрабутиламмонийиодид, тетрабутиламмонийгидроксид, тетрабутиламмонийбисульфит, трибутилметиламмонийхлорид, трибутилбензиламмонийхлорид, тетрапентаммонийхлорид, тетрапентаммонийбромид, тетрагексиламмонийхлорид, бензилдиметилоктиламмонийхлорид, метилтригексиламмонийхлорид, бензилдиметилоктадеканиламмонийхлорид, метилтридеканиламмонийхлорид, бензилтрипропиламмонийхлорид, бензилтриэтиламмонийхлорид, фенилтриэтиламмонийхлорид, тетраэтиламмонийхлорид и тетраметиламмонийхлорид.

Примеры фосфониевой соли включают фосфониевые соли, замещенные линейной или разветвленной алкильной группой, имеющей от 1 до 18 атомов углерода, или замещенные аминогруппой, такие как тетрабутилфосфонийхлорид и тетракис(трис(диметиламино)фосфоранилиденамино)фосфонийхлорид.

Примеры пиридиниевой соли включают пиридиниевые соли, замещенные линейной или разветвленной алкильной группой, имеющей от 1 до 18 атомов углерода, такие как 1-додеканилпиридинийхлорид.

Межфазный катализатор используют один или в смеси двух или более видов.

Количество межфазного катализатора обычно составляет от 0,1 до 1 моль, предпочтительно от 0,1 до 0,5 моль в расчете на 1 моль соединения (4).

В качестве основного соединения можно использовать широкий диапазон органических оснований и неорганических оснований.

Примеры органического основания включают алкоголяты металлов, такие как метилат натрия, этилат натрия и н-бутоксид натрия, 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) и 1,8-бис(диметиламино)нафталин.

Примеры неорганического основания включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и карбонат цезия; гидроксиды, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид цезия и гидроксид кальция; гидриды, такие как гидрид натрия и гидрид калия; фосфаты, такие как трикалийфосфат, дикалийгидрофосфат, тринатрийфосфат и



динатрийгидрофосфат; и щелочные металлы, такие как калий и натрий.

Неорганическое основание также включает амиды натрия.

Основное соединение используют одно или в смеси двух или более видов.

5 Количество основного соединения обычно является по меньшей мере эквимолярным, предпочтительно от эквимолярного до 5 моль в расчете на 1 моль соединения (4).

Количество соединения (5) обычно является по меньшей мере эквимолярным, предпочтительно от эквимолярного до 3 моль в расчете на 1 моль соединения (4).

10 Реакция соединения формулы (4) и соединения формулы (5) успешно протекает обычно при температуре примерно от 0°C до примерно 200°C, предпочтительно примерно от 0°C до примерно 150°C. Реакция обычно завершается за период примерно от 5 минут до 10 часов.

15 Реакцию получения соединения (3a) из соединения (6) проводят в подходящем растворителе или без растворителя в присутствии кислоты или основного соединения.

Примеры используемого растворителя включают воду, низшие спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол и трет-бутанол, кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, 20 тетрагидрофуран, моноглим и диглим, алифатические кислоты, такие как уксусная кислота и муравьиная кислота, сложные эфиры, такие как метилацетат и этилацетат, галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан и тетрахлорид углерода, амиды, такие как N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетаид и N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, триамид гексаметилфосфорной кислоты и 25 смешанный растворитель из указанных.

Примеры кислоты включают минеральные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и бромистоводородная кислота, и органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, и 30 сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота. Примеры основного соединения включают карбонаты, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия, и гидроксиды металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид цезия и гидроксид лития.

35 Количества кислоты и основного соединения обычно составляют по меньшей мере 1 моль, предпочтительно от 1 до 10 моль в расчете на 1 моль соединения (6).

40 Реакция успешно протекает обычно при температуре примерно от 0°C до примерно 200°C, предпочтительно примерно от 0°C до примерно 150°C, и обычно завершается за период примерно от 10 минут до 30 часов.

Если R<sup>4</sup> представляет собой арил-замещенную низшую алкильную группу, соединение (3a) также может быть получено восстановлением соединения (6).

45 Реакцию восстановления можно проводить, например, путем каталитического гидрирования в присутствии катализатора в подходящем растворителе. Примеры используемого растворителя включают воду, уксусную кислоту, спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол, углеводороды, такие как н-гексан и циклогексан, простые эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и диметиловый эфир этиленгликоля, сложные эфиры, такие как этилацетат и 50 метилацетат, апротонные полярные растворители, такие как диметилформаид и смешанный растворитель из указанных. Примеры используемого катализатора включают палладий, палладиевую чернь, палладий-углерод, платину, оксид платины, хромит меди, никель Ренея и их смесь. Количество катализатора обычно составляет

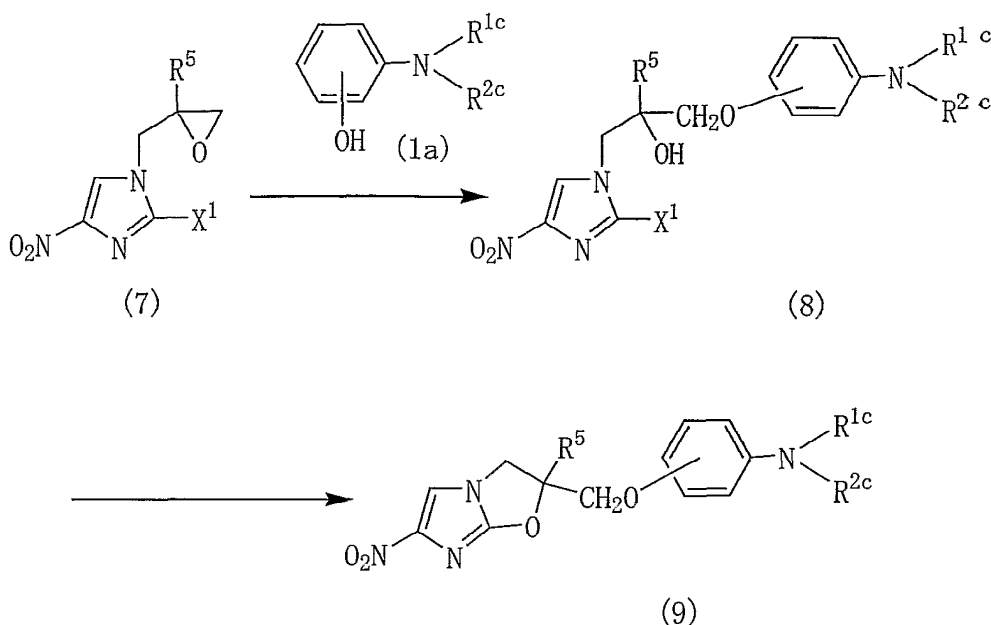
от 0,02 до однократного по массе по отношению к количеству соединения (6).

Температура реакции обычно составляет от  $-20^{\circ}\text{C}$  до примерно  $100^{\circ}\text{C}$ ,

предпочтительно примерно от  $0^{\circ}\text{C}$  до примерно  $80^{\circ}\text{C}$ , и давление водорода составляет обычно примерно от 1 до 10 атм. Реакция обычно завершается в течение примерно

от 0,5 до 20 часов.  
2,3-Дигидро-6-нитроимидазо[2,1-b]оксазольное соединение, представленное формулой (9), которое пригодно в качестве противотуберкулезного средства, может быть получено из аминокфенольного соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению способом, описанным на следующей реакционной схеме-4.

Реакционная схема-4



В формулах  $\text{X}^1$  представляет собой атом галогена или нитрогруппу;  $\text{R}^5$  представляет собой атом водорода или  $\text{C}_{1-6}$  алкильную группу; каждый из  $\text{R}^{1c}$  и  $\text{R}^{2c}$ , которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, низшую алкильную группу, фенил-низшую алкильную группу (где фенильное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома галогена, галоген-замещенной или незамещенной низшей алкильной группы и галоген-замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы), фенильную группу (где фенильное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома галогена, галоген-замещенной или незамещенной низшей алкильной группы и галоген-замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы) или пиридинильную группу (где пиридиновое кольцо может быть замещено по меньшей мере одним атомом галогена);  $\text{R}^{1c}$  и  $\text{R}^{2c}$  могут также вместе образовывать пиперидинильную группу с соседним атомом азота с или без другого гетероатома; четвертое положение пиперидинильной группы может быть замещено по меньшей мере 1-2 группами, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной группы, феноксигруппы (где фенильное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома галогена, галоген-замещенной или незамещенной низшей алкильной группы и галоген-замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы), фенил-низшей алкильной группы (где фенильное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома

галогена, галоген-замещенной или незамещенной низшей алкильной группы и галоген-замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы), фенильной группы (где фенильное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома галогена, галоген-замещенной или незамещенной низшей алкильной группы и галоген-замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы), нафтилоксигруппы (где нафталиновое кольцо может быть замещено по меньшей мере одной низшей алкильной группой) и пиридилоксигруппы; или  $R^{1c}$  и  $R^{2c}$  могут также вместе образовывать пиперазинильную группу с соседним атомом азота с или без другого гетероатома; четвертое положение пиперазинильной группы может быть замещено одной группой, выбранной из группы, состоящей из низшей алкильной группы, фенил-низшей алкильной группы (где фенильное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома галогена, галоген-замещенной или незамещенной низшей алкильной группы и галоген-замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы), нафтил-замещенной низшей алкильной группы, пиридил-замещенной низшей алкильной группы (где пиридиновое кольцо может быть замещено по меньшей мере одним атомом галогена), фурил-замещенной низшей алкильной группы, тиенил-замещенной низшей алкильной группы (где тиофеновое кольцо может быть замещено по меньшей мере одним атомом галогена), тиазол-замещенной низшей алкильной группы (где тиазолное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной низшей алкильной группой) и изоксазол-замещенной  $C_{1-6}$  алкильной группы (где изоксазолное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной низшей алкильной группой) и фенильной группы (где фенильное кольцо может быть замещено по меньшей мере одной группой, выбранной из группы, состоящей из атома галогена, галоген-замещенной или незамещенной низшей алкильной группы и галоген-замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппы).

Согласно реакционной схеме-4 соединения формулы (9) получают введением соединения, представленного формулой (7), в реакцию с соединением, представленным формулой (1a), или его солью, в присутствии или в отсутствие основного соединения с получением соединения, представленного формулой (8), и затем путем циклизации полученного соединения, представленного формулой (8), в присутствии основного соединения.

Что касается соотношения соединения (1a) и соединения (7), обычно используют отношение последнего к первому, равное от 0,5 до 5-кратного в молях, предпочтительно от 0,5 до двукратного в молях.

Реакцию соединения (7) и соединения (1a) проводят в присутствии или в отсутствие кислотного соединения или основного соединения в подходящем растворителе или без растворителя.

Примеры кислотного соединения включают твердые кислоты и кислоты Льюиса. Конкретные примеры твердых кислот включают силикагель и цеолит. Примеры кислот Льюиса включают трифлаты металла, такие как трифлат скандия и трифлат иттрия, комплекс трифторид бора-простой эфир и тетрахлорид титана.

В качестве основного соединения можно использовать широкий ряд известных неорганических основных соединений и органических основных соединений.

Примеры неорганических основных соединений включают гидриды металлов, гидроксиды, карбонаты, гидрокарбонаты, фосфаты и фториды металлов.

Конкретные примеры гидрида металла включают гидрид натрия и гидрид калия. Конкретные примеры гидроксида включают гидроксид натрия, гидроксид цезия и

гидроксид калия. Конкретные примеры карбоната включают карбонат натрия, карбонат цезия и карбонат калия. Конкретные примеры гидрокарбоната включают гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия. Конкретные примеры фосфата включают трикалийфосфат, дикалийгидрофосфат, тринатрийфосфат и  
5 динатрийгидрофосфат. Конкретные примеры фторида металла включают фторид натрия, фторид калия, фторид цезия и их смеси с носителем, таким как оксид алюминия.

Дополнительно к перечисленным выше неорганические основные соединения  
10 включают амид натрия.

Примеры органического основного соединения включают алкохоляты металлов и ацетаты. Конкретные примеры алкохолята металла включают метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, трет-пентоксид калия и  
15 трет-пентоксид натрия. Конкретные примеры ацетата включают ацетат натрия и ацетат калия.

Основное соединение используют одно или в смеси двух или более видов.

Количество основного соединения обычно представляет собой каталитическое количество, предпочтительно от 0,1 до 3 моль, более предпочтительно от 0,1 до 2 моль  
20 в расчете на 1 моль соединения формулы (1a).

Пока реакция не ингибируется, в качестве растворителя можно использовать широкий диапазон известных растворителей. Примеры таких растворителей включают амиды, такие как N,N-диметилформаид (ДМФА), N,N-диметилацетамид и N-метилпирролидон, апротонные полярные растворители, такие как  
25 диметилсульфоксид (ДМСО) 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, растворители на основе простых эфиров, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан, дипропиловый эфир, диэтиловый эфир, моноглим и диглим, растворители на основе сложных эфиров, такие как этилацетат, метилацетат, пропилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат, пентилацетат, метилпропионат, этилпропионат, пропилпропионат, н-бутилпропионат и  
30 трет-бутилпропионат, и смешанный растворитель из указанных. Указанные  
35 растворители могут содержать воду.

Вместо использования соединения (1a) и основного соединения можно использовать соль соединения (1a). Примеры такой соли включают соли щелочного металла соединения (1a), такие как натриевая соль и калиевая соль.

40 Реакцию соединения формулы (7) и соединения формулы (1a) проводят обычно при температуре от комнатной до 150°C, предпочтительно от комнатной температуры до 120°C. Время реакции обычно составляет от 10 минут до 48 часов, предпочтительно от 10 минут до 24 часов, более предпочтительно от 10 минут до 10 часов.

Соединение, представленное формулой (9), согласно настоящему изобретению  
45 получают, подвергая соединение, представленное формулой (8), реакции циклизации. Реакцию циклизации проводят, например, путем растворения соединения, представленного формулой (8), полученного выше, в реакционном растворителе добавлением в него основного соединения и перемешиванием смеси при  
50 предварительно определенной температуре.

В качестве реакционного растворителя и основного соединения можно использовать те же реакционные растворители и основные соединения, что и используемые в реакции соединения формулы (7) и соединения формулы (1a).

Количество основного соединения обычно составляет в молях от эквимолярного до избытка, предпочтительно от эквимолярного до 5 моль, более предпочтительно от эквимолярного до 2 моль в расчете на 1 моль соединения формулы (8).

5 Температура реакции для реакции циклизации обычно составляет от -20 до 120°C, предпочтительно от -10 до 120°C, более предпочтительно от -10 до 100°C. Время реакции обычно составляет от 10 минут до 48 часов, предпочтительно от 10 минут до 24 часов, более предпочтительно от 20 минут до 4 часов.

10 В настоящем изобретении реакционную смесь можно подвергать дальнейшей циклизации без выделения соединения формулы (8), полученного реакцией соединения формулы (7) и соединения формулы (1a), посредством которой может быть получено целевое соединение, представленное формулой (9).

15 Если реакцию проводят при использовании основного соединения в количестве от эквимолярного до избыточного в молях в расчете на 1 моль соединения (1a) при температуре от 50 до 100°C, соединение формулы (9) может быть получено без выделения промежуточного соединения (8). Тот же подход применяют при использовании соли щелочного металла (например, соли натрия, соли калия) соединения (1a).

20 Соединения, представленные формулой (1) (конечные продукты), и промежуточные соединения, полученные выше по реакционным схемам в настоящем изобретении, включают стереоизомеры и оптические изомеры.

25 Соединения согласно настоящему изобретению включают их фармацевтически приемлемые соли. Примеры такой соли включают соли неорганической кислоты, такие как гидрохлорид, гидробромат, нитрат, сульфат и фосфат, и соли органической кислоты, такие как метансульфонат, п-толуолсульфонат, ацетат, цитрат, тартрат, малеат, фумарат, малат и лактат.

30 Целевые соединения, полученные способом по настоящему изобретению, могут быть выделены из реакционной системы при использовании обычных способов выделения и могут быть дополнительно очищены. В качестве способа выделения и очистки, например, могут использоваться перегонка, перекристаллизация, колоночная хроматография, ионообменная хроматография, гель-хроматография, аффинная хроматография, препаративная тонкослойная хроматография и экстракция  
35 растворителем.

40 Согласно способу по настоящему изобретению целевое аминофенольное соединение формулы (1) может быть получено с высоким выходом и высокой чистотой без использования дорогих катализаторов, таких как основания и металлы, и к тому же без каких-либо сложных стадий.

Таким образом, способ по настоящему изобретению в особенности выгоден в промышленности.

## ПРИМЕРЫ

45 Далее настоящее изобретение описывается более подробно со ссылками на примеры.

### Пример сравнения 1

#### Получение 1-трет-бутоксикарбонил-4-мезилоксипиперидина

К 300 мл раствора этилацетата, содержащего 30,00 г

50 N-трет-бутоксикарбонил-4-гидроксипиперидина и 41,6 мл триэтиламина, добавляли по каплям 17,3 мл мезилхлорида при -10°C в течение 10 минут. Температура повышалась до 5°C из-за выделения тепла. После перемешивания при охлаждении на ледяной бане в течение 10 минут к реакционной смеси аккуратно добавляли по каплям 90 мл воды.

Температура повышалась от 0°C до 6°C из-за выделения тепла. После перемешивания в течение 10 минут смесь отделяли и органическую фазу промывали в указанном порядке водой (90 мл × 2), насыщенным соевым раствором (90 мл), водой (90 мл) и насыщенным соевым раствором (90 мл). После сушки над безводным сульфатом магния проводили концентрирование при пониженном давлении и получали 40,74 г 1-трет-бутоксикарбонил-4-мезилоксипиперидина.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,46 (9H, с), 1,48-1,90 (2H, м), 1,90-2,04 (2H, м), 3,04 (3H, с), 3,32-3,40 (2H, м), 3,61-3,81 (2H, м), 4,88 (1H, ддд, J=11,5Гц, J=7,7Гц, J= 3,7Гц).

### Пример сравнения 2

#### Получение 4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина

40,74 г 1-трет-бутоксикарбонил-4-мезилоксипиперидина, полученного в примере сравнения 1 выше, 14,43 г 4-трифторметоксифенола и 4,50 г тетра-н-бутиламмонийхлорида суспендировали в 72 мл воды. Затем после добавления к суспензии 33,59 г карбоната калия суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов (внутренняя температура 101°C). После выдерживания суспензии при комнатной температуре в течение ночи к ней добавляли 216 мл н-гексана и перемешивали в течение 5 минут. К указанному раствору добавляли 72 мл 10% водного раствора гидроксида натрия и после перемешивания смесь разделяли. После промывания водой (72 мл × 2) органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и получали 39,02 г смеси 1-трет-бутоксикарбонил-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина и 1-трет-бутоксикарбонил-3,4-дегидропиперидина.

По данным <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) анализа смесь содержит 28,48 г 1-трет-бутоксикарбонил-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина и 10,54 г 1-трет-бутоксикарбонил-3,4-дегидропиперидина.

Указанную выше смесь растворяли в 117 мл этилацетата и добавляли к ней по каплям при комнатной температуре в течение 10 минут 51 мл раствора 4N-хлористый водород-этилацетат. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение часа анализ тонкослойной хроматографией показал, что исходные вещества не полностью израсходованы и, таким образом, к смеси дополнительно добавляли 51 мл раствора 4N-хлористый водород-этилацетат. Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали на льду и в него аккуратно вливали 163 мл 10% водного раствора гидроксида натрия. Температура повышалась до 23°C из-за выделения тепла. Смесь разделяли и этилацетатную фазу промывали насыщенным соевым раствором (80 мл) и водой (80 мл), а затем сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и получали 19,45 г светло-желтого твердого вещества 4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,54 (1H, уш.с), 1,58-1,73 (2H, м), 1,94-2,06 (2H, м), 2,72 (2H, ддд, J=12,5Гц, J=9,4Гц, J=3,1Гц), 3,14 (2H, ддд, J=12,5Гц, J=4,8Гц, J=4,8Гц), 4,33 (1H, ддд, J=12,3Гц, J=8,4Гц, J=4,0Гц), 6,89 (2H, д, J=9,1Гц), 7,12 (2H, д, J=9,1Гц).

#### Данные для сравнения

1-трет-бутоксикарбонил-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидин:

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,47 (9H, с), 1,68-1,82 (2H, м), 1,82-2,00 (2H, м), 3,29-3,40 (2H, м), 3,63-3,78 (2H, м), 4,39-4,49 (1H, м), 6,90 (2H, д, J=8,6Гц), 7,13 (2H, д, J=8,6Гц).  
1-трет-бутоксикарбонил-3,4-дегидропиперидин:

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,46 (9H, с), 2,13 (2H, уш.с), 3,49 (2H, т, J=5,7Гц), 3,88 (2H, уш.т, J=2,5Гц), 5,58-5,74 (1H, м), 5,74-5,91 (1H, м).

### Пример сравнения 3

#### Получение

(2R)-2-метил-6-нитро-2-{4-[4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин-1-ил)феноксиметил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-b]оксазола

1-(4-Гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин (2034 г) и 2-хлор-1-[(2R)-2-метил-2,3-эпоксипропил]-4-нитроимидазол (1388 г) нагревали при перемешивании в течение 8 часов примерно при 100°C и получали неочищенный 1-{4-[(2R)-3-(2-хлор-4-нитроимидазол-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропокси]фенил}-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин. В момент охлаждения полученного вещества до 88°C добавляли диметилформамид (2,5 л) и проводили растворение. После выдерживания смеси при комнатной температуре в течение 13 часов дополнительно добавляли диметилформамид (15,8 л) и смесь охлаждали до -9°C. К смеси постепенно добавляли трет-бутоксид натрия (715 г) и температуру поддерживали при значении не выше 0°C в течение 3,5 часов. После перемешивания в течение дополнительных 15 минут реакционную смесь выливали в смесь воды (41,2 л) и этилацетата (2,1 л) при комнатной температуре. После перемешивания в течение часа при 30°C осадок отфильтровывали. Кристаллы промывали водой (9,2 л), а затем этилацетатом (8,2 л) при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения до 5°C осадок фильтровали. Осадок промывали этилацетатом (2,2 л) и сушили обдувкой сжатым воздухом при 60°C в течение 18 часов, получая

(2R)-2-метил-6-нитро-2-{4-[4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин-1-ил)феноксиметил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-b]оксазол (1548 г; выход 50%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,76 (3H, с), 1,88-2,04 (2H, м), 2,04-2,21 (2H, м), 2,93-3,08 (2H, м), 3,30-3,45 (2H, м), 4,03 (1H, д, J=10,2Гц), 4,04 (1H, д, J=10,2Гц), 4,18 (1H, д, J=10,2Гц), 4,35-4,47 (1H, м), 4,50 (1H, д, J=10,2Гц), 6,78 (2H, д, J=8,6Гц), 6,86-6,97 (4H, м), 7,14 (2H, д, J=8,6Гц), 7,55 (1H, с).

ЯМР спектральные данные для 1-{4-[(2R)-3-(2-хлор-4-нитроимидазол-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропокси]фенил}-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина являются следующими.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,33 (3H, с), 1,88-2,02 (2H, м), 2,03-2,19 (2H, м), 2,95-3,08 (2H, м), 3,30-3,44 (2H, м), 3,81 (1H, д, J=9,4Гц), 3,85 (1H, д, J=9,4Гц), 4,15 (1H, д, J=14,3Гц), 4,28 (1H, д, J=14,3Гц), 4,37-4,48 (1H, м), 6,81 (2H, д, J=8,6Гц), 6,87-6,97 (4H, м), 7,14 (2H, д, J=8,6Гц), 8,01 (1H, с).

### Пример 1

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

(1) 261 мг 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина и 224 мг 1,4-циклогександиона нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в 5 мл этанола и проводили реакцию в течение 7 часов. После концентрирования реакционной смеси при пониженном давлении полученный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=3:1) и получали 154,9 мг 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина (выход 43,8%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,91-2,01 (2H, м), 2,07-2,15 (2H, м), 2,94-3,02 (м, 2H), 3,32-3,39 (2H, м), 4,37-4,45 (1H, м), 4,7 (1H, уш.), 6,74-6,79 (2H, м), 6,87-6,94 (4H, м),

7,11-7,17 (2H, м).

(2) 261 мг 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина, 224 мг 1,4-циклогександиона и 4 мг 10% палладия на углероде нагревали в этаноле и проводили реакцию при температуре от 70°C до 80°C в течение 9 часов. После завершения реакции полученный продукт разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=3:1) и получали 315 мг 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина (выход 89%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,91-2,01 (2H, м), 2,07-2,15 (2H, м), 2,94-3,02 (м, 2H), 3,32-3,39 (2H, м), 4,37-4,45 (1H, м), 4,7 (1H, уш.), 6,74-6,79 (2H, м), 6,87-6,94 (4H, м), 7,11-7,17 (2H, м).

(3) 100 мг 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина, 64 мг 1,4-циклогександиона и 0,02 мл триэтиламина нагревали в 15 мл этанола и проводили реакцию при температуре от 50°C до 60°C в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному продукту добавляли этилацетат с получением этилацетатного раствора, к которому добавляли п-толуолсульфоновую кислоту. После выдерживания при комнатной температуре в течение 30 минут осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом. Полученные кристаллы сушили воздухом и получали 139 мг п-толуолсульфоната 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина.

т.пл. 218,9-219,6°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 1,9-2,2 (2H, уш.), 2,27 (3H, с), 2,2-2,4 (2H, уш.), 3,62 (2H, уш.), 4,77 (1H, уш.), 6,90 (2H, д, J=8,9Гц), 7,11 (2H, д, J=7,8Гц), 7,1-7,2 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=8,9Гц), 7,45-7,55 (2H, м), 7,49 (2H, д, J=7,9Гц).

(4) 4,0 г 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина, 2,575 г 1,4-циклогександиона и 2,16 мл триэтиламина нагревали в 60 мл этанола и проводили реакцию при температуре от 50°C до 60°C в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному продукту добавляли этилацетат с получением этилацетатного раствора, к которому добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты. После выдерживания при комнатной температуре в течение 30 минут осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом, сушили воздухом и получали 5,116 г п-толуолсульфоната 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина (выход 63,75%).

т.пл. 218,9-219,6°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 1,9-2,2 (2H, уш.), 2,27 (3H, с), 2,2-2,4 (2H, уш.), 3,62 (2H, уш.), 4,77 (1H, уш.), 6,90 (2H, д, J, 8,9Гц), 7,11 (2H, д, J=7,8Гц), 7,1-7,2 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=8,9Гц), 7,45-7,55 (2H, м), 7,49 (2H, д, J=7,9Гц).

(5) 1,00 г п-толуолсульфоната 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина перекристаллизовывали из смеси 4,2 мл этанола и 2,8 мл воды. Осадок фильтровали и промывали 60% этанолом. Полученные кристаллы сушили воздухом и получали 0,7636 г п-толуолсульфоната 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидина (выход 76,3%)

т.пл. 218,9-219,6°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 1,9-2,2 (2H, уш.), 2,27 (3H, с), 2,2-2,4 (2H, уш.), 3,62 (2H, уш.), 4,77 (1H, уш.), 6,90 (2H, д, J=8,9Гц), 7,11 (2H, д, J=7,8Гц), 7,1-7,2 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=8,9Гц), 7,45-7,55 (2H, м) 7,49 (2H, д, J=7,9Гц).

## Пример 2



Получение 1-(4-гидроксифенил)-4-гидроксипиперидина

202 мг 4-гидроксипиперидина и 448 мг 1,4-циклогександиона нагревали при кипении с обратным холодильником в 10 мл этанола и проводили реакцию в течение 9 часов при подаче воздуха насосом. В ходе реакции в случае необходимости добавляли этанол. После завершения реакции полученную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=2:1) и получали 0,218 г 1-(4-гидроксифенил)-4-гидроксипиперидина (выход 56,48%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,66-1,78 (2H, м), 1,98-2,05 (2H, м), 2,77-2,86 (2H, м), 3,35-3,42 (2H, м), 3,78-3,85 (1H, м), 4,5 (1H, уш.), 6,73-6,78 (2H, м), 6,84-6,90 (2H, м).

**Пример 3**Получение 1-(4-гидроксифенил)пиперидина

0,85 г пиперидина и 2,24 г 1,4-циклогександиона нагревали при перемешивании в 15 мл этанола при температуре от 50°C до 60°C и проводили реакцию на воздухе в течение 8 часов. В ходе реакции в случае необходимости добавляли этанол. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=2:1) и получали 0,95 г 1-(4-гидроксифенил)пиперидина (выход 53,7%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,45-1,58 (2H, м), 1,68-1,76 (4H, м), 3,01 (4H, т-подобный, J=5,3Гц, J=5,4Гц), 6,74 (2H, д, J=8,9Гц), 6,87 (2H, д, J=8,9Гц).

**Пример 4**Получение 1-(4-гидроксифенил)пиперидина

0,85 г пиперидина, 1,68 г 1,4-циклогександиона и 40 мг 10% палладия на углероде нагревали при перемешивании в 40 мл этанола при температуре от 50°C до 60°C и проводили реакцию в течение 8 часов при барботировании воздуха. В ходе реакции в случае необходимости добавляли этанол. После завершения реакции катализатор отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=4:1), вновь очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получали 0,668 г 1-(4-гидроксифенил)пиперидина (выход 43,4%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 1,50-1,58 (2H, м), 1,67-1,76 (4H, м), 3,01 (4H, т-подобный, J=5,3Гц, J=5,6Гц), 6,74 (2H, д, J=9,0Гц), 6,87 (2H, д, J=9,0Гц).

**Пример 5**Получение 1-(4-гидроксифенил)-4-метилпиперазина

1,00 г 1-метилпиперазина и 2,24 г 1,4-циклогександиона нагревали при перемешивании в 15 мл этанола при температуре от 50°C до 60°C и проводили реакцию на воздухе в течение 8 часов. В ходе реакции в случае необходимости добавляли этанол. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:метанол=3:1) и получали 0,65 г 1-(4-гидроксифенил)-4-метилпиперазина (выход 33,9%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д.: 2,37 (3H, с), 2,63 (4H, т-подобный, J=5,1Гц, J=4,9Гц), 3,10 (4H, т-подобный, J=5,1Гц, J=4,9Гц), 6,74 (2H, д, J=8,9Гц), 6,84 (2H, д, J=9,0Гц).

**Пример 6**Получение 1-(4-гидроксифенил)-4-метилпиперазина

1,00 г 1-метилпиперазина, 1,68 г 1,4-циклогександиона и 40 мг 10% палладия на

углероде нагревали при перемешивании в 40 мл этанола при температуре от 50°C до 60°C и проводили реакцию в течение 8 часов при барботировании воздуха. В ходе реакции при необходимости добавляли этанол. После завершения реакции катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:метанол=3:1) и получали 1,26 г 1-(4-гидроксифенил)-4-метилпиперазина (выход 65,5%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2,37 (3H, с), 2,64 (4H, т-подобный, J=5,1Гц, J=4,8Гц), 3,10 (4H, т-подобный, J=5,1Гц, J=4,9Гц), 6,78 (2H, д, J=9,0Гц), 6,84 (2H, д, J=9,0Гц).

#### Пример 7

##### Получение N-(4-гидроксифенил)-N-метиланилина

1,07 г N-метиланилина, 2,24 г 1,4-циклогександиона и 1,4 мл триэтиламина нагревали при перемешивании в 15 мл этанола при температуре от 50°C до 60°C и проводили реакцию на воздухе в течение 8 часов. В ходе реакции при необходимости добавляли этанол. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=3:1) и получали 0,64 г N-(4-гидроксифенил)-N-метиланилина (выход 32,1%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 3,25 (3H, с), 5,1 (1H, уш.), 6,76-6,85 (3H, м), 6,83 (2H, д, J=8,9Гц), 7,04 (2H, д, J=8,9Гц), 7,16-7,23 (2H, м).

#### Пример 8

##### Получение N-(4-гидроксифенил)анилина

0,93 г анилина, 2,24 г 1,4-циклогександиона и 1,4 мл триэтиламина нагревали при перемешивании в 15 мл этанола при температуре от 50°C до 60°C и проводили реакцию на воздухе в течение 8 часов. В ходе реакции при необходимости добавляли этанол. После концентрирования реакционной смеси при пониженном давлении полученное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=3:1) и получали 0,50 г N-(4-гидроксифенил)анилина (выход 27,4%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 4,70 (1H, уш.), 5,48 (1H, уш.), 6,76-6,87 (1H, м), 6,79 (2H, д, J=9,0Гц), 6,88-6,92 (2H, м), 7,00-7,06 (1H, м), 7,03 (2H, д, J=8,7Гц), 7,18-7,28 (3H, м).

#### Пример 9

##### Получение N-(4-гидроксифенил)добензиламина

1,97 г добензиламина, 1,68 г 1,4-циклогександиона и 40 мг 10% палладия на углероде нагревали при перемешивании в 40 мл этанола при температуре от 50°C до 60°C и проводили реакцию в течение 8 часов при барботировании воздуха. В ходе реакции при необходимости добавляли этанол. После завершения реакции катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=30:1), дополнительно разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (н-гексан:этилацетат=10:1) и получали 1,67 г N-(4-гидроксифенил)добензиламина (выход 57%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1,5-2,5 (1H, уш.), 3,83 (4H, с), 6,84-6,90 (10H, м).

#### Пример 10

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

Суспензию в 4 мл 90% этанола, содержащую 100 мг

4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина, 86 мг 1,4-циклогександиона и 100 мг 5% палладия на углероде (содержащего 54% воды), нагревали при перемешивании в потоке аргона при температуре от 70 до 80°C в течение 10 часов. После охлаждения

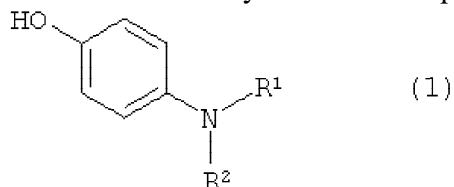
реакционной смеси до комнатной температуры катализатор удаляли фильтрованием. К маточному раствору добавляли 201 мг моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты и смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 8 мл этилацетата и смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку дополнительно добавляли 8 мл этилацетата и промывание диспергированием проводили при 70°C. После охлаждения на льду осажденные кристаллы фильтровали, сушили в вакууме при комнатной температуре и получали 123 мг п-толуолсульфоната 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидина (выход 61,2%).

Т. пл.: 218,9-219,6°C

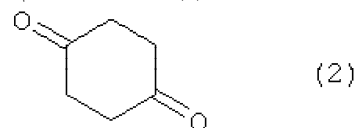
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 1,9-2,2 (2H, уш.), 2,27 (3H, с), 2,2-2,4 (2H, уш.), 3,62 (2H, уш.), 4,77 (1H, уш.), 6,90 (2H, д, J=8,9Гц), 7,11 (2H, д, J=7,8Гц), 7,1-7,2 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=8,9Гц), 7,45-7,55 (2H, м), 7,49 (2H, д, J=7,9Гц).

### Формула изобретения

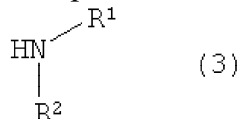
1. Способ получения аминофенольного соединения, представленного формулой (1)



(где каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу, которая может быть замещена фенилом, или фенил R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с соседним атомом азота могут образовывать 5- или 6-членную гетероциклическую группу, выбранную из группы, включающей пиперидинил и пиперазинил; гетероциклическая группа может быть замещена 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной группы и феноксигруппы, которая может иметь C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппу, замещенную 1-3 атомами галогена), который включает введение циклогександионового соединения, представленного формулой (2)



в реакцию с аминовым соединением, представленным формулой (3)



(где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют вышеуказанные значения), при нейтральных или основных условиях.

2. Способ по п.1, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с соседним атомом азота могут образовывать пиперидинильную группу, которая может быть замещена 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной группы; и феноксигруппы, замещенной тригалоген-замещенной C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксигруппой.

3. Способ по п.1, где аминифенольное соединение представляет собой 1-(4-гидроксифенил)-4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин, 1-(4-гидроксифенил)-4-гидроксипиперидин, 1-(4-гидроксифенил)пиперидин, 1-(4-гидроксифенил)-4-метилпиперазин, N-(4-гидроксифенил)-N-метиланилин, N-(4-гидроксифенил)анилин или N-(4-гидроксифенил)дибензиламин.

4. Способ по п.1, который проводят в присутствии дегидрогенизирующего агента, где дегидрогенизирующий агент используют в количестве по меньшей мере 1 мас.% по отношению к количеству аминного соединения формулы (3).

5. Способ по п.1, который проводят при нейтральных условиях.

6. Способ по п.1, который проводят в присутствии основного соединения, где основное соединение используют в количестве от 0,5 до 5 моль в расчете на 1 моль аминного соединения формулы (3).

7. Способ по п.1, где реакцию проводят при температуре реакции от комнатной температуры до 150°C.

8. Способ по п.1, где циклогександионовое соединение формулы (2) используют в количестве от эквимолярного количества до 10 моль на 1 моль аминного соединения формулы (3).