



(19) RU (11) 2 095 339 (13) С1  
(51) МПК<sup>6</sup> С 07 С 43/225, 43/23, С 07 F  
9/40, 9/54, С 07 D 211/16, 405/04,  
А 61 К 31/445

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

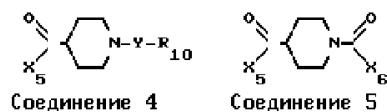
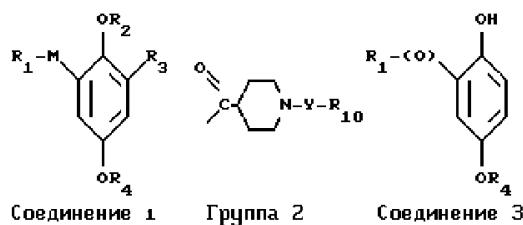
(21), (22) Заявка: 5053216/04, 03.09.1992  
(30) Приоритет: 17.10.1991 CH 3042/91-1  
(46) Дата публикации: 10.11.1997  
(56) Ссылки: US, патент, 3123648, кл.С 07C  
43/225, 1964. ЕР, заявка, 0302788, кл.С 07D  
471/04, 1989. DE, заявка, 2653147, кл.С 07D  
405/04, 1974. DE, патент, 2537837, кл.С 07D  
405/04, 1976.

(71) Заявитель:  
Циба-Гейги АГ (CH)  
(72) Изобретатель: Готтфрид Седельмайер[DE],  
Герхард Фишер[DE]  
(73) Патентообладатель:  
Циба-Гейги АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРОХИНОНА В СВОБОДНОМ ВИДЕ ИЛИ В ВИДЕ СОЛИ, СПОСОБЫ ИХ  
ПОЛУЧЕНИЯ, ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:  
Использование: в медицине как полупродукты для получения антидепрессантов. Сущность: продукты - производные гидрохинона ф-лы I, где R<sub>4</sub> - низший алкил и R<sub>1</sub> - OH, галоген, -P(O)(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>) или P<sup>+</sup>(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>X<sup>-</sup>, M - метилен, R<sub>2</sub> - H или группа формулы 2, R<sub>3</sub> -H, галоген или R<sub>1</sub> - OH или низшая алcoxильная группа, M - карбонил, R<sub>2</sub> - H и R<sub>3</sub> - галоген, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> - низшая алcoxильная группа, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> - фенил, X<sup>-</sup> - анион галоидоводородной кислоты, Y-группа - C(O), R<sub>10</sub> - низшая алкильная группа. Реагент 1 соединение ф-лы 3, которое галогенируют, восстанавливают и подвергают взаимодействию с соединением ф-лы 4. Продукты - производные пиперидина ф-лы 5,

где X<sub>5</sub> - галоген или группа X<sub>7</sub> - O, где X<sub>7</sub> - низшие алкансульфонилгруппа или алкаксикарбонилгруппа, X<sub>6</sub> - низшие алкооксигруппа, алкенилоксигруппа, бензилоксигруппа. 10 с. и 16 з.п. ф-лы.



R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
3  
9  
C  
1

R U ? 0 9 5 3 3 9 C 1



(19) RU (11) 2 095 339 (13) C1

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> C 07 C 43/225, 43/23, C 07 F  
9/40, 9/54, C 07 D 211/16, 405/04,  
A 61 K 31/445

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5053216/04, 03.09.1992

(30) Priority: 17.10.1991 CH 3042/91-1

(46) Date of publication: 10.11.1997

(71) Applicant:  
Tsiba-Gejgi AG (CH)

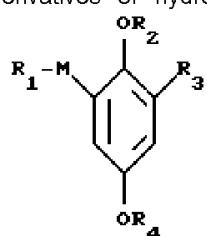
(72) Inventor: Gottfrid Sedel'mejer[DE],  
Gerkhard Fisher[DE]

(73) Proprietor:  
Tsiba-Gejgi AG (CH)

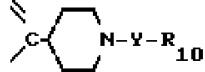
(54) HYDROQUINONE DERIVATIVES AS FREE OR SALT, METHODS OF THEIR SYNTHESIS, PIPERIDINE DERIVATIVES AND METHODS OF THEIR SYNTHESIS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: products: derivatives of hydroquinone of the formula (I) where: R<sub>4</sub> -

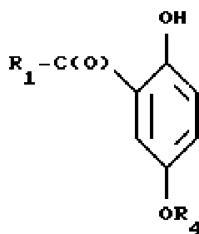


lower alkyl and R<sub>1</sub> - OH, halogen, -P(O)-(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>) or P<sup>+</sup>(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>X<sup>-</sup>; M - methylene; R<sub>2</sub> - H or group of the formula (II); R<sub>3</sub> - H, halogen or R<sub>1</sub> - OH



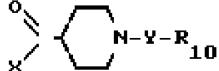
or lower alkoxy group; M - carbonyl; R<sub>2</sub> - H and R<sub>3</sub> - halogen; R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> - lower alkoxy group; R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> - phenyl; X<sup>-</sup> - anion of hydrogen halide acid; Y - group -C(O); R<sub>10</sub> - lower alkyl group. Reagent 1: compound of

the formula (III)



halogenated, reduced and subjected for interaction with compound of the formula (IV).

Products: derivatives of piperidine of the formula



(V) where: X<sub>5</sub> - halogen or



group X<sub>7</sub> - O where: X<sub>7</sub> - lower alkanesulfonyl-group or alkoxy carbonyl-group; X<sub>6</sub>/ - lower alkoxy-group, alkenylhydroxy-group, benzylhydroxy-group. Synthesized compounds were used as semiproducts for synthesis of antidepressants used in medicine. EFFECT: improved method of synthesis. 26 cl

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
3  
9  
C  
1

C 1

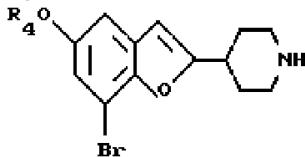
2 0 9 5 3 3 9

RU 20095339 C1

Изобретение относится к способам получения производных пиперидина или к их фармацевтически приемлемым солям, проявляющим антидепрессивную активность, например, к синтезу Брофаромина, исходя из новых производных гидрохинона; к самим производным гидрохинона или их солям, способам их получения;

4-хлоркарбонил-1-бензилоксикарбонилпиперидину или его соли как промежуточному продукту для получения производных пиперидина с антидепрессивной активностью, а также новым N-ациальным производным пиперидина или их солям.

Известен способ получения производных пиперидина, в частности, Брофаромина, формулы:



(R<sub>4</sub> CH<sub>3</sub>),

который осуществляют обычно в течение 8 ч по схеме A1-A8, приведенной в конце описания.

Согласно указанной схеме формируют 4-метоксиленол по Reimer-Tiemann (A1) и затем бромируют (A2). Полученный 3-бром-5-метоксисалицилальдегид затем конденсируют с 4-хлорметилпиридином (A3). Полученный 4-(7-бром-5-метоксибензофуран-2-ил)-пиридин-N-Н метилируют до N-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина (A5) и гидрируют до 1-метил-4-(7-бром-5-метоксибензофуран-2-ил)-пиперидина (A6). Последний затем деметилируют путем введения во взаимодействие со сложным эфиrom галогенмурavinой кислоты при образовании соответствующего сложного эфира 4-(7-бром-5-метоксибензофуран-2-ил)-пипердин-1-карбоновой кислоты (A7), который, наконец, расщепляют до Брофаромина (A8).

Этот способ имеет определенный недостатки. Если исходит из 4-метоксиленола, достигается только общий выход Брофаромина максимально 12,7% от теории. С большими потерями и технически плохо управляемо протекают приводящие к 3-бром-5-метоксисалицилальдегиду стадии A1 и A2 (выход 45% от теории). Последующее превращение его в Брофаромин (стадии A3-A8) дорогостоящее и проходит с большими потерями из-за многостадийности и в связи с тем, что на стадии A6 получается вплоть до 10% нежелательного продукта дебромирования, который можно удалить с трудом путем многократной перекристаллизации (выход 27,4% от теории). Это, прежде всего, из-за того, что выход на стадии циклоконденсации A3 не может превышать 45% от теории. При последующем гидрировании 1-метил-4-(7-бром-5-метоксибензофуран-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина и последующем деметилировании 1-метил-4-(7-бром-5-метоксибензофуран-2-ил)-пиперидина (A6-A8) достигается выход продукта только 6% от теории.

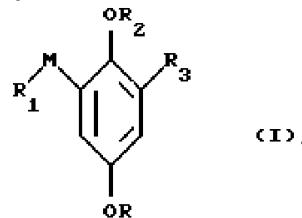
Целью изобретения является разработка экологичного и рентабельного способа получения производных формулы XII,

предпочтительно Брофаромина, который частично или полностью лишен недостатков известного способа.

Указанный способ, уже исходя из 5-бромсалицилальдегида, в частности, при получении Брофаромина позволяет увеличить выход с 27,4 до 62% от теоретического.

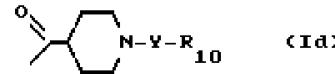
Для осуществления новых способов получения производных пиперидина или их фармакологически приемлемых солей предлагаются новые соединения и способы их получения.

В частности, объектом изобретения являются производные гидрохинона общей формулы I:



где R<sub>4</sub> обозначает низший алкил и

R<sub>1</sub> обозначает либо гидроксильную группу, галоген, группу формулы -P(=O)(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)(1a), либо группу формулы P<sup>+</sup> (R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>X<sup>-</sup>(1b), M обозначает метилен, R<sub>2</sub> обозначает водород или группу формулы



и R<sub>3</sub> обозначает водород или галоген или R<sub>1</sub> обозначает гидроксильную группу или низшую алкохильную группу, M обозначает карбонил, R<sub>2</sub> обозначает водород и R<sub>3</sub> обозначает галоген, R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляют низшую алкохильную группу, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> обозначают фенильную группу, X<sup>-</sup> обозначает анион галоидводородной кислоты, Y обозначает группу формулы -(C=O)-(1e) и R<sub>10</sub> обозначает низшую алкохильную группу, при условии, что в соединении I, где R<sub>1</sub> обозначает группу 1b, где R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> обозначают соответственно незамещенную фенильную группу и X<sup>-</sup> обозначает ион бромида, M обозначает метилен, R<sub>2</sub> обозначает водород и R<sub>4</sub> обозначает метил, R<sub>3</sub> не является водородом, и при условии, что в соединении I, где R<sub>1</sub> обозначает гидроксильную группу, M обозначает метилен, R<sub>2</sub> обозначает водород и R<sub>4</sub> обозначает метил или этил, R<sub>3</sub> не является водородом в свободном виде или в виде соли.

Соединения формулы I в виде соли представляют собой соответствующие соли с кислотами (для соединений формулы I с по меньшей мере одной основной группой) и соответствующие соли с основаниями (для соединений формулы I с по меньшей мере одной кислотной группой); предпочтительны соответствующие фармацевтически применимые соли. Соли с кислотой образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например, серная кислота, фосфорная кислота или галогеноводородная кислота; с сильными

органическими карбоновыми кислотами, такими как низшие алканкарбоновые кислоты, например, уксусная кислота; ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота; с такими как оксикарбоновые кислоты, например, аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, аминокислоты, например, аспарагиновая или глутаминовая кислота, или бензойная кислота; или с органическими сульфокислотами, такими как низшие алкановые сульфокислоты или в случае необходимости замещенные бензолсульфокислоты, например, метил- или п-толуолсульфокислота. Пригодными солями с основаниями являются, например, металлические соли, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия или магния; или соли с аммиаком или органическим амином, как морфорлин, тиоморфорлин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три-(низший алкил), например, этил-, трет.-бутил-, дизтил-, дизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламин; или с моно-, ди- или триокси-(низший алкил)-амином, например, моно-, ди- или триэтаноламин. Соединения формулы I могут быть в виде внутренних солей, например, тогда когда R<sub>1</sub> обозначает группу 1b. Непригодные для фармацевтического применения соли могут применяться, например, для выделения, очистки свободных соединений формулы I, а также их фармацевтически применимых солей.

Под понятием "низший", если не указано ничего другого, подразумевают остатки, которые содержат вплоть до 7, прежде всего, вплоть до 4 атомов углерода.

Низший алкил представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, то есть метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор.-бутил или трет.-бутил; и далее охватывает С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>-алкильные, то есть соответствующие пентильный, гексильный и гептильный остатки.

Низший алкооксил представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкооксил, то есть метокси, этокси, пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, втор.-бутилокси или трет.-бутилокси; далее охватывает С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>-алкооксильные, то есть соответствующие пентилокси-, гексилокси- и гептилокси-остатки.

Низшим алкенилокси является, например, аллилокси; фенил-(низший алкенил)-окси обозначает, например, 3-фенилпроп-2-енилокси.

Низший алкилтио представляют собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилтио, то есть метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, изобутилтио, втор.-бутилтио и трет.-бутилтио; и далее охватывает С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>-алкилтио-, то есть соответствующие пентилтио-, гексилтио- и гептилтиоостатки.

Галогеном является в особенности хлор или бром, далее фтор или йод.

N, N-ди-(низший алкил)-амино представляет собой остаток, где оба N-остатка являются одинаковыми или разными и, смотря по обстоятельствам,

имеют указанное выше при определении низшего алкила значение, как N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, N,N-дизопропиламино, N-бутил-N-метиламино, N,N-дипентиламино или N-пентил-N-метиламино.

Галоген-(низший алкил) содержит по сравнению с низшим алкилом на одном из своих С-атомов один, два или три одинаковых или разных атомов галогена вместо атомов водорода и представляет собой остаток, где низший алкил имеет указанное выше при определении низшего алкила значение, а галоген имеет указанное выше при определении галогена значение, как трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил или 3,3,3-трифторметил.

(Низший алкан)-сульфонил представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>- алкансульфонил, как метансульфонил, этансульфонил, пропансульфонил, бутансульфонил или трет.-бутансульфонил, и далее охватывает С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>-алкансульфонильные, то есть соответствующие пентансульфонильный, гексансульфонильный или гептансульфонильный остатки.

Галоген-(низший алкан)-сульфонил содержит по сравнению с низшим алкансульфонилом на одном из своих С-атомов один, два или три одинаковых или разных атомов галогена вместо атомов водорода и представляет собой остаток, где (низший алкан)-сульфонил имеет указанное выше при определении (низший алкан)-сульфонила значение, а галоген имеет указанное выше при определении галогена значение, как трифторметансульфонил, трихлорметансульфонил, 2,2,2-трифторэтансульфонил или 3,3,3-трифторметансульфонил.

Анионами галогеноводородной кислоты (галогенид-ионами) являются в особенности хлорид- или бромид-ион, а также фторид- и иодид ион.

Анионы (низшей)алкансульфокислоты (низший алкансульфонат-ион) имеют значение низшего алкансульфонила, указанные выше, в частности, означают сульфонат-ион, этансульфонат-ион, пропансульфонат-ион, бутансульфонат-ион или трет.-бутансульфонат-ион.

Предпочтительными являются соединения, выбранные из группы: 3-бром-2-окси-5-метоксибензиловый спирт;

[(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]трифенилfosfonийхлорид;

[(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]трифенилfosfonийбромид;

[(2-окси-5-метоксифенил)метил]трифенилfosfonийхлорид;

[(3-бром-2-[(1-этоксикарбонилпиперид-4-ил)карбонилокси-5-метоксифенил]метил]трифенилfosfonийхлорид;

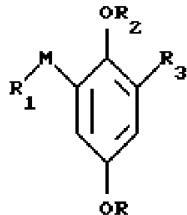
3-бром-2-окси-5-метоксибензилбромид; сложный диметиловый эфир [3-бром-2-окси-5-метоксифенил]метил]fosфо новой кислоты;

сложный метиловый эфир 3-бром-2-окси-5-метоксибензойной кислоты.

Особенно среди соединений изобретения предпочтительны указанные в примерах соединения формулы I в свободном виде или в виде соли.

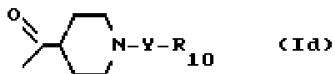
RU 2095336 C1

Другим предметом изобретения является способ получения соединений формулы 1:



I

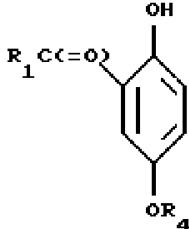
где R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную группу, R<sub>1</sub> является группой формулы P<sup>+</sup>(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)<sub>9</sub>X<sup>-</sup> (1б), M обозначает метилен, R<sub>2</sub> обозначает группу формулы



(1а)

и R<sub>3</sub> обозначает галоген, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> обозначает фенильную группу, X<sup>-</sup> обозначает анион галоидводородной кислоты, Y обозначает группу формулы (C=O) (1е) и R<sub>10</sub> обозначает низшую алcoxильную группу в свободном виде или в виде соли, заключающий в том, что

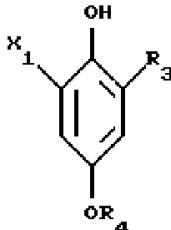
a) соединение формулы



(III),

где R<sub>1</sub> означает гидроксил или низший алcoxил, а R<sub>4</sub> означает низший алкил, или соль этого соединения галогенируют в мета-положении по отношению к группе R<sub>1</sub>-C(=O)-, причем если R<sub>1</sub>-C(=O)- группа означает карбоксигруппу, последнюю этерифицируют с получением низшей алcoxикарбонильной группы,

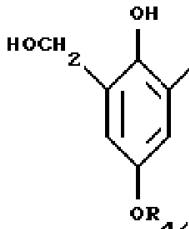
b) в полученном соединении формулы



(IV),

где X<sub>1</sub> обозначает низший алcoxикарбонил, R<sub>3</sub> обозначает низшую алкильную группу или соли этого соединения, группу X<sub>1</sub> восстанавливают в гидроксиметильную,

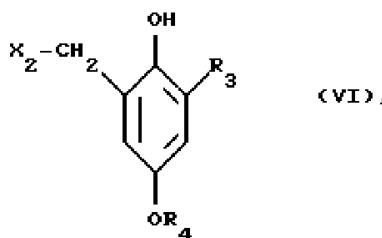
c) в полученном соединении формулы



(V),

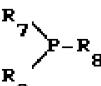
гидроксиметильную группу переводят в галоидметильную,

d) полученное соединение формулы



(VI),

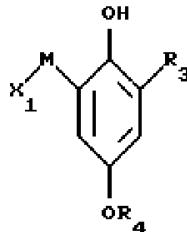
где X<sub>2</sub> обозначает галоген, R<sub>3</sub> обозначает галоген и R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную группу, подвергают взаимодействию с соединением формулы



15

или солью этого соединения с кислотой H-X, где X, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> имеют значения, указанные в формуле I,

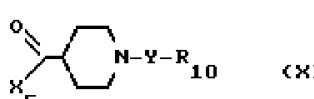
f) полученное соединение формулы



(IX),

25

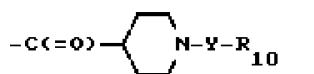
где X<sub>4</sub> обозначает группу формулы -P<sup>+</sup>(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>X<sup>-</sup> (1б), M обозначает метилен, R<sub>3</sub> обозначает галоген и R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную группу, и R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и X<sup>-</sup> имеют значения, указанные в формуле I, обрабатывают соединением формулы



(X),

30

или солью этого соединения, где X<sub>5</sub> представляет галоген или группу формулы X<sub>7</sub>-O-, в которой X<sub>7</sub> обозначает низшую алкансульфонилгруппу, низшую алcoxикарбонильную группу или группу формулы

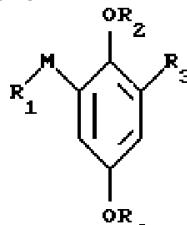


(Xa)

35

и R<sub>10</sub> и Y имеют значения, указанные в формуле I, и при необходимости полученное соединение переводят в другое соединение формулы I, отделяют и/или полученное согласно изобретению свободное соединение переводят в соль или полученную согласно изобретению соль переводят в соответствующее свободное соединение.

Объектом изобретения также является другой способ получения гидрохиона соединения формулы I



(XI),

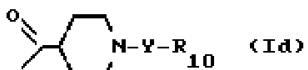
60

где R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную

-5-

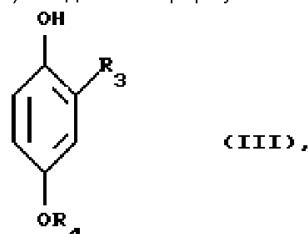
RU 2095339 C1

группу,  $R_1$  обозначает группу формулы  $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$  (1b), М обозначает метилен,  $R_2$  обозначает группу формулы



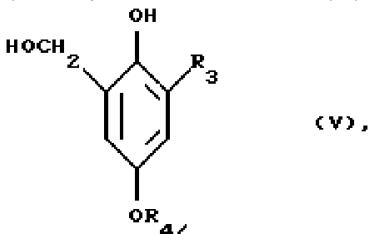
и  $R_3$  обозначает галоген,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  обозначают фенильную группу,  $X^-$  обозначает анион галоидводородной кислоты,  $Y$  обозначает группу формулы  $(C=O)$  (1e) и  $R_{10}$  обозначает низшую алcoxильную группу в свободном виде или в виде соли, заключающей в том, что

b) соединение формулы III



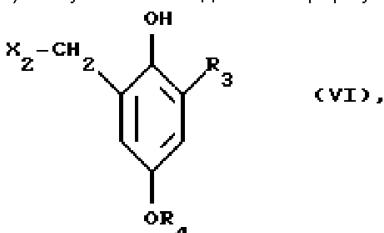
где  $R_3$  обозначает галоген и  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу, или соль этого соединения подвергают взаимодействию с параформальдегидом или триоксаном,

c) в полученном соединении формулы

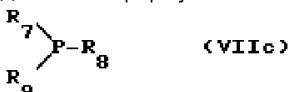


оксиметильную группу переводят в галоидметильную группу,

d) полученное соединение формулы

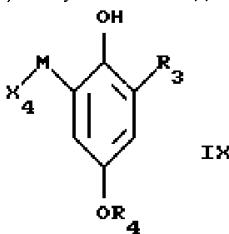


где  $X_2$  обозначает галоген,  $R_3$  обозначает галоген и  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу, подвергают взаимодействия с соединением формулы

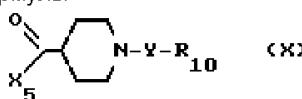


или солью этого соединения с кислотой  $HX$ , где  $X$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  имеют значения, указанные в формуле I,

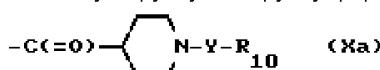
f) полученное соединение формулы



где  $X_4$  обозначает группу формулы  $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$  (1b), М обозначает метилен,  $R_3$  обозначает галоген и  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу, и  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  и  $X^-$  имеют значения, указанные в формуле I, подвергают взаимодействию с соединением формул

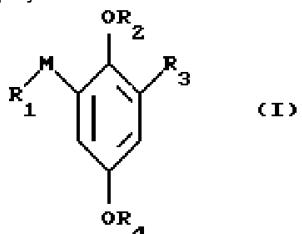


или солью этого соединения, где  $X_5$  обозначает галоген или группу формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  обозначает низшую алкансульфонилгруппу, низшую алcoxикарбонильную группу, низшую алканоильную группу или группу формулы

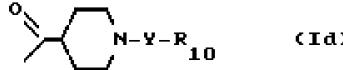


и  $R_{10}$  и  $Y$  имеют значения, указанные в формуле I, и при необходимости полученное соединение переводят в другое соединение формулы I, определяют и/или полученное согласно изобретению свободное соединение переводят в соль или полученную согласно изобретению соль переводят в соответствующее свободное соединение.

Объектом изобретения является также способ получения производных гидрохинона формулы I

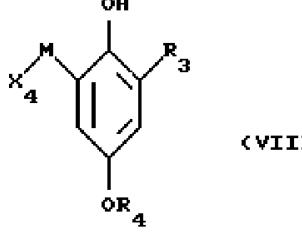


где  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу,  $R_1$  обозначает группу формулы  $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$  (1b), М обозначает метилен,  $R_2$  обозначает группу формулы



и  $R_3$  обозначает галоген,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  обозначают фенильную группу,  $X^-$  обозначает анион галоидводородной кислоты,  $Y$  обозначает группу формулы  $-(C=O)-$  (1e) и  $R_{10}$  обозначает низшую алcoxильную группу в свободном виде или в виде соли, заключающейся в том, что

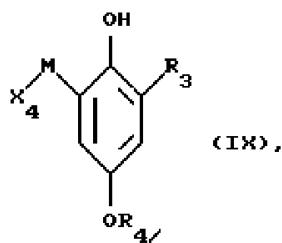
e) соединение формулы



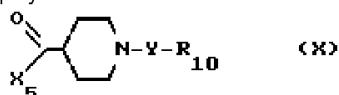
где  $X_4$  обозначает группу формулы  $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$  (1b), М обозначает метилен и  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу, галогенируют в метаположение по отношению к группе  $X_4-M$ ,

f) полученное соединение формулы

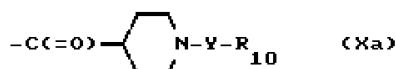
RU 20095339 C1



где  $X_4$  обозначает группу формулы  $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$  (1b), М обозначает метилен,  $R_3$  обозначает галоген и  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу, и  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  и  $X^-$  имеют значения, указанные в формуле I, подвергают взаимодействию с соединением формулы



или солью этого соединения, где  $X_5$  обозначает галоген или группу формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  обозначает низшую алкансульфонильную группу, низшую алcoxикарбонильную группу, низшую алканоильную группу или группу формулы



и  $R_{10}$  и  $Y$  имеют значения, указанные в формуле I, и при необходимости полученное соединение переводят в другое соединение формулы I, отделяют и/или полученное согласно изобретению свободное соединение переводят в соль, или полученную согласно изобретению соль переводят в соответствующее свободное соединение.

Указанные выше реакции с получением новых исходных веществ, которые соответственно являются промежуточными продуктами, осуществляются по аналогии с реакциями и способами получения известных исходных веществ, являющихся промежуточными продуктами. При этом, когда не упоминают определенные условия, применяются соответствующие обычные вспомогательные средства, такие как катализаторы, конденсирующие средства, а также средства для сольволиза и/или растворители, соответственно разбавители, и реакционные условия, как температура и давление, а также в случае необходимости инертные газы.

Галогенирование соединений формулы II согласно стадии способа а) осуществляют, например, путем обработки элементарным галогеном, в особенности бромом, предпочтительно в органическом растворителе, например, в алифатическом спирте, в особенности в низшем алканоле, таком как метанол, этанол, пропанол, изопропанол. Галогенирование предпочтительно осуществляют при обычной или незначительно пониженной температуре, например, в температурном интервале примерно от 0°C до 30°C, в особенности примерно при 0-20°C. При использовании карбоновых кислот II карбоксильная группа обычно этерифицируется до соответствующей (низший алcoxси)-карбонильной группы.

Исходные вещества для стадии способа а) известны.

Взаимодействие соединений формулы III с параформальдегидом или триоксаном согласно стадии способа б) осуществляют, например, в присутствии кислого конденсирующего агента, такого как слабая кислота Льюиса, в особенности в присутствии безводной борной кислоты. Ее получают предпочтительно *in situ* путем азеотропной дистилляции с растворителем, который образует с водой азеотропную смесь, например, с толуолом. Предпочтительно работают при повышенной температуре, например, в температурном интервале примерно от 60°C до примерно 120°C, в особенности примерно при 80-100°C.

Восстановление формила, карбоксила, соответственно низшего алcoxикарбонила  $X_1$  в соединениях формулы IV

предпочтительно осуществляют путем обработки комплексным гидридом двух мелких металлов, например, литийалюмогидридом или в особенности натрийборгидридом. Предпочтительно работают в простом эфире, таком как алифатический или циклоалифатический простой эфир, например, в диэтиловом эфире, метоксибутане, тетрагидрофуране или диоксане, или при использовании натрийборгидрида в алифатическом спирте, как в низшем алканоле, например, в метаноле или этаноле, при обычной или предпочтительно слегка пониженной температуре, например, в температурном интервале примерно от 0°C до примерно 40 °C, в особенности примерно при 5-20°C.

Исходные вещества формулы III, а также соединения формулы IV, где  $X_1$  обозначает формил, известны; исходные вещества формулы IV, где  $X_1$  обозначает карбоксил или низший алcoxикарбонил, предпочтительно получаю по стадии способа а).

Превращение оксиметила в галогенметил согласно стадии способа с) осуществляют обычным путем, например, обработкой галогенводородной кислотой, как соляная, или в особенности бромоводородная кислота, или с предшественником галогенводорода. В качестве таковых используют, например, галогениды аммония, такие как бромид аммония, или для последующего применения на стадии d)

предпочтительно галогениды фосфония, такие как соединения формулы  $HP^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ . Предпочтительно работают в органическом растворителе, в таком как алифатическая карбоновая кислота или ее низший алкиловый эфир или нитрил, например, в уксусной кислоте, этилацетате или ацетонитриле. Выбор растворителя этим не ограничивается; можно применять также, например, толуол или бензол.

Исходные вещества формулы V, где  $R_3$  обозначает галоген и  $R_4$  обозначает метил или этил, известны; другие соединения формулы V можно получать, например, согласно стадии b).

Взаимодействие промежуточных продуктов формулы VI с соединениями VIIc согласно стадии способа d) осуществляют обычным образом.

Взаимодействие соединений формулы VI с соединениями формулы VIIc осуществляется предпочтительно в присутствии органического растворителя или

RU 20095339 C1

R  
U  
2  
0  
0  
9  
5  
3  
3  
C  
1

разбавителя, как сложного эфира (низший алкан)-карбоновой кислоты или нитрила (низший алкан)-карбоновой кислоты, как этилацетат или ацетонитрил, в случае необходимости при нагревании, например, в температурном интервале примерно от 30°C до примерно 100°C, предпочтительно примерно при 40-80°C.

В предпочтительном, объединяющем стадии c) и d) способе промежуточный продукт формулы VI получают *in situ* из соответствующего соединения формулы V путем обработки галогенводородной кислотой, например, хлороводородом, или используют соединение формулы VIIc в виде галогенводородной соли и без выделения вводят во взаимодействие далее.

Галогенирование соединений формулы VIII согласно стадии способа e) осуществляют, например, обработкой элементарным галогеном, в особенности бромом, предпочтительно в органическом растворителе, например, в алифатическом спирте, в особенности в низшем алканоле, таком как метанол, этанол, пропанол, изопропанол.

Взаимодействие соединений формул IX и X согласно стадии f) осуществляют предпочтительно в присутствии основного конденсирующего агента, такого как азотсодержащее органическое основание, как ароматическое азотсодержащее основание, например, пиридин или хинолин, или алифатический амин, в особенности три-(низший алкил)амина, как триэтиламин, предпочтительно в органическом растворителе, например, в сложном эфире низшей алканкарбоновой кислоты или нитриле низшей алканкарбоновой кислоты, как этилацетат или ацетонитрил, в случае необходимости при нагревании, например, в температурном интервале от примерно 20°C до примерно 100°C, предпочтительно при 40-80°C. X<sub>5</sub> означает в качестве галогена обычно хлор или бром, в качестве (низшего алкокси)карбонилокси предпочтительно этокси- или трет.-бутоксикарбонилокси.

Получаемые согласно способу соединения обычным образом можно переводить в другие соединения формулы I.

Полученные соли можно превращать в свободные соединения, например, путем обработки основанием, как гидроскид щелочного металла, карбонат металла или гидрокарбонат металла, или аммиак, или другим, указанным выше, солеобразующим основанием; с помощью кислоты, как неорганическая кислота, например, хлороводорода, или другой указанной выше кислоты, образующей соль.

Полученные соли известным образом можно переводить в другие соли: соли с кислотой, например, путем обработки с помощью пригодной соли металла, как соли натрия, бария или серебра, другой кислоты в пригодном растворителе, в котором образующаяся неорганическая соль нерастворима и таким образом выделяется из реакционной массы, и основные соли путем выделения кислоты, образующей соли, переводом основания в другую соль.

Соединения формулы I, включая их соли, можно получать также в виде гидратов или сольватов с используемым для

кристаллизации растворителем.

Полученную смесь диастереомеров и рацематов, используя различия в физико-химических свойствах, известным образом можно разделять на чистые диастереомеры, соответственно рацематы, например, путем хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Полученные рацематы далее известными методами можно разделять на оптические антиподы, например, путем перекристаллизации из оптически активного растворителя с помощью микроорганизмов или путем введения во взаимодействие полученной смеси диастереомеров, соответственно рацемата, с оптически активным вспомогательным соединением.

Например, соответственно полученные в соединениях формулы I кислотные, основные или функционально изменяемые группы обрабатывают оптически активной кислотой, основанием или оптически активным спиртом, превращая в смеси диастереомерных солей, соответственно функциональных производных, как сложные эфиры, разделяют их на диастереомеры, из которых желательный энантиomer можно выделять обычным образом.

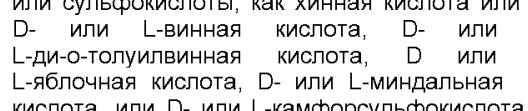
Пригодными для этой цели основаниями, кислотами, спиртами являются, например, оптически активные алкалоидные основания, как стрихнин, цинхонин или бруцин, или D- или L-(1-фенил)-этиламин, 3-пипеколин, эфедрин, амфетамин, и обычные синтетически получаемые основания, оптически активные карбоновые или сульфокислоты, как хинная кислота или D- или L-винная кислота, D- или L-ди-*o*-толуилвинная кислота, D- или L-яблочная кислота, D- или L-миндальная кислота, или D- или L-камфорсульфокислота соответственно, оптически активные спирты, как борнеол или D- или L-(1-фенил)-этанол.

Изобретение относится также к тем вариантам осуществления способа, согласно которым исходят из полученного на какой-либо стадии способа в качестве промежуточного продукта соединения и осуществляют отсутствующие стадии или применяют исходное вещество в виде соли или, как правило, получают его при реакционных условиях (*in situ*).

Соединения формулы I, включая те, в которых R<sub>1</sub> обозначает группу 1b, где R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> обозначают незамещенный фенил и

X<sup>-</sup> обозначает бром, M обозначает метилен, R<sub>2</sub> обозначает водород, R<sub>4</sub> обозначает метил и R<sub>3</sub> обозначает водород, можно применять для получения соединения формулы XI и XII.

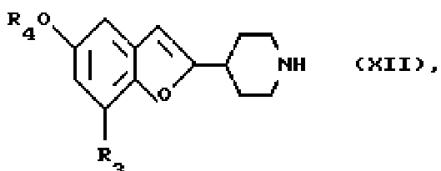
Объектом изобретения является 4-хлоркарбонил-1-бензилокси-карбонилпиперидин или его соль в качестве промежуточных продуктов для получения соединений общей формулы:



(XI)

где X<sub>6</sub> означает низший алкокси, низший алкенилокси или бензилокси или соединений формулы

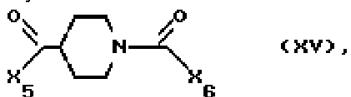
RU 2095339 C1



где

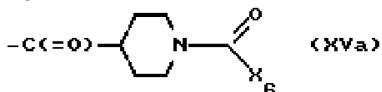
$R_3$  обозначает галоген, а  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу, или их солей.

Объектом настоящего изобретения являются новые производные пиперидина формулы XV



где

$X_5$  обозначает галоген или группу формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  обозначает низшую алкансульфонилгруппу, низшую алcoxикарбонильную группу или группу формулы



где  $X_6$  обозначает низшую алcoxигруппу, низшую алкенилоксигруппу или бензилоксигруппу при условии, что  $X_6$  не является бензилоксигруппой, если  $X_5$  обозначает хлор, и их соли.

Предпочтительны соединения формулы XV, где  $X_5$  обозначает галоген или группу формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  обозначает низшую алкансульфонилгруппу или низшую алcoxикарбонильную группу, и  $X_6$  обозначает низшую алcoxигруппу, или их соли.

Наиболее предпочтительны соединения формулы XV, выбранные из группы:

4-хлоркарбонил-1-этоксикиарбонилпиперидин,

4-хлоркарбонил-1-аллилоксикиарбонилпиперидин,

1-этоксикиарбонил-4-метансульфонилоксикиарбонилпиперидин,

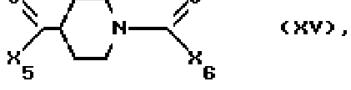
1-этоксикиарбонил-4-изобутилоксикиарбонилоксикиарбонилпиперидин,

1-этоксикиарбонил-4-пивалоилоксикиарбонилпиперидин, и

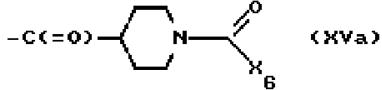
ангиридрин

1,1'-бис(этоксикиарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Изобретение также относится к способу получения производных пиперидина формулы

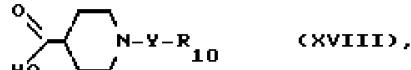


где  $X_5$  представляет галоген или группу формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  обозначает низшую алкансульфонилгруппу, низшую алcoxикарбонильную группу формулы



где  $X_6$  обозначает низшую алcoxигруппу, низшую алкенилоксигруппу или бензилоксигруппу при условии, что  $X_6$  не является бензилоксигруппой, если  $X_5$  обозначает хлор, и их соли,

заключающееся в том, что соединение формулы XVIII



где  $Y$  и  $R_{10}$  имеют указанные значения, или соль этого соединения подвергают

взаимодействию с тионилгалогенидом, низшим алкансульфонилгалогенидом или сложным низшим алкиловым эфиром галогензамещенной муравьиной кислоты, и при необходимости полученное соединение переводят в другое соединение формулы XV, и/или полученное согласно изобретению свободное соединение переводят в соль, или полученную согласно изобретению соль переводят в соответствующее свободное соединение.

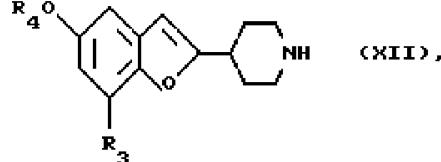
При этом галоген обозначает обычно хлор или бром; (низший алкан)-сульфонил обозначает, например,  $C_1-C_4$ -алкансульфонил, как метан- или этансульфонил; низший алконоил-, например,  $C_1-C_7$ -алконоил, как ацетил, пропионил, бутирил или пивалоил; (низший алкокси)-карбонил, например,  $C_1-C_4$ -алкоксикиарбонил, как метоксикиарбонил, этоксикиарбонил, пропилоксикиарбонил, изопропилоксикиарбонил, бутилоксикиарбонил, изобутилоксикиарбонил, втор.-бутилоксикиарбонил или трет.-бутилоксикиарбонил; низший алкоксикиарбонил, например,  $C_1-C_4$ -алкокси, как метокси, этокси, пропилокси, изопропилокси, бутилокси, изобутилокси, втор.-бутилокси или трет.-бутилокси; низший алкенилоксикиарбонил, как аллилокси и фенил-(низший алкокси)-, предпочтительно бензилокси.

Изобретение, например, относится к таким соединениям формулы XV, где  $X_5$  обозначает галоген или группу формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  обозначает (низший алкан)-сульфонил или (низший алкокси)-карбонил, и  $X_6$  обозначает низший алкосиль; и к их солям, способу их получения и их применению в качестве промежуточных продуктов.

Соединения формулы XV были синтезированы специально для получения соединений формулы XII.

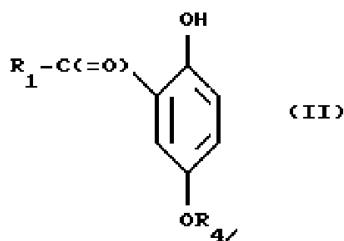
Согласно изобретению предлагаются способы получения соединений XII, обладающих антидепрессивной активностью.

Первый способ получения производных пиперидина формулы XII

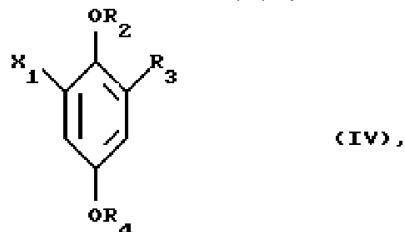


где  $R_3$  является галогеном и  $R_4$  является низшей алкильной группой, или их фармацевтически приемлемых солей с использованием производного гидрохинона, заключается в том, что

g1) соединение формулы

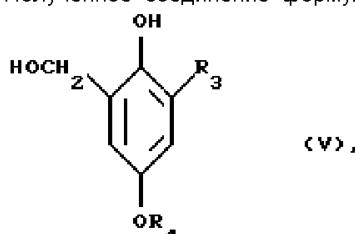


где  $R_1$  обозначает гидроксильную группу или низшую алcoxигруппу и  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу или соль этого соединения галогенируют путем обработки элементарным галогеном в низшем алканоле в мета-положении по отношению группе  $R_1-C(=O)-$ , причем если  $R_1-C(=O)-$  означает карбоксигруппу, последнюю этерифицируют в низшую алcoxикарбонильную группу. В полученном соединении формулы

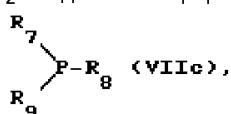


где  $X_1$  обозначает низшую алcoxикарбонильную группу,  $R_3$  является галогеном и  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу или соли этого соединения, восстанавливают группу  $X_1$  в гидроксиметил.

Полученное соединение формулы

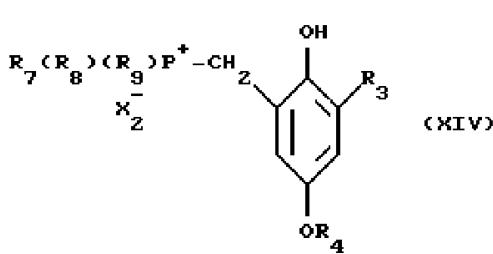


где  $R_3$  обозначает галоген и  $R_4$  обозначает низшую алкильную группу, обрабатывают в присутствии галоидводородной кислоты формулы  $HX_2$  соединением формулы VIIc

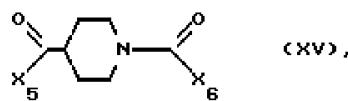


где  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  обозначают фенильную группу, или солью соединения формулы VIIc с галоидводородной кислотой формулы  $HX_2$ ,

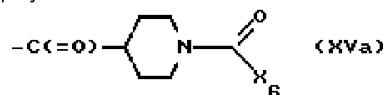
h) полученное соединение формулы



подвергают взаимодействию с соединением формулы

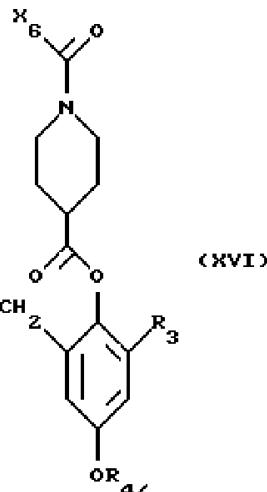


или солью этого соединения, где  $X_5$  обозначает галоген или группу формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  обозначает низшую алкансульфонилгруппу, или низшую алcoxикарбонильную группу, или группу формулы

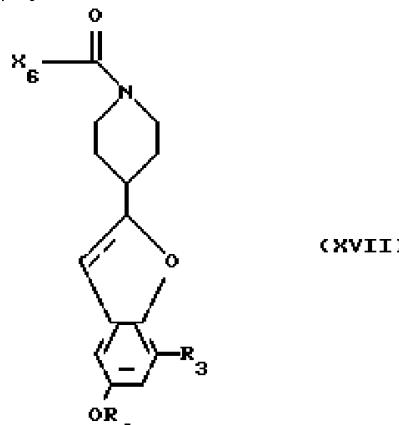


и  $X_6$  обозначает низшую алcoxигруппу, низшую алкенилоксигруппу или бензилоксигруппу,

i) полученное соединение формулы



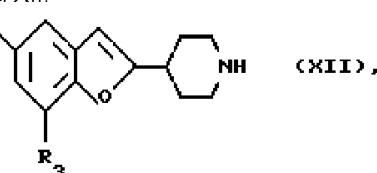
циклизают в соответствующее соединение формулы



и

j) из этого соединения отщепляют группу формулы  $-C(=O)-X_6$  и при необходимости полученное свободное соединение переводят в соль с кислотой или полученную соль с кислотой переводят в свободное соединение или другую соль кислоты.

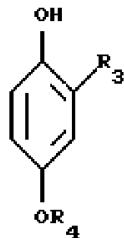
Объектом изобретения является также способ получения производных пиперидина формулы XII:



где  $R_3$  обозначает галоген и

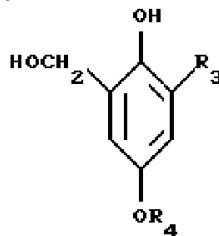
R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную группу, и их фармацевтически приемлемых солей на основе производного гидрохиона, заключающийся в том, что

g2) соединение формулы



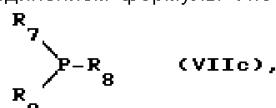
(III),

где R<sub>3</sub> обозначает галоген и R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную группу, или соль этого соединения обрабатывают параформальдегидом или триоксаном и полученное соединение формулы



(IV),

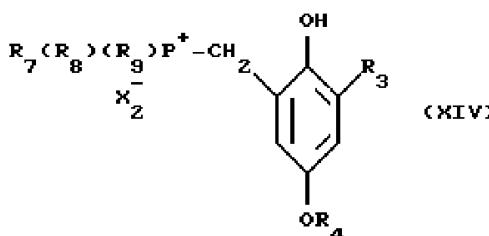
где R<sub>3</sub> обозначает галоген и R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную группу, подвергают взаимодействию в присутствии галоидводородной кислоты формулы HX<sub>2</sub> с соединением формулы VIIc



(VIIc),

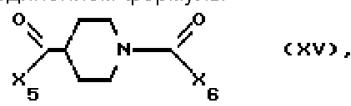
где R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> обозначают фенильную группу, или с солью соединения формулы VIIc и галоидводородной кислоты формулы HX<sub>2</sub>.

h) полученное соединение формулы



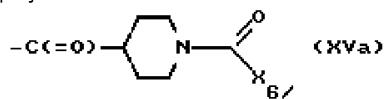
(VII)

подвергают взаимодействию с соединением формулы



(XV),

или с солью этого соединения, где X<sub>5</sub> обозначает галоген или группу формулы X<sub>7</sub>-O-, в которой X<sub>7</sub> обозначает низшую алкансульфонилгруппу, низшую аллоксикарбонильную группу или группу формулы

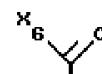


(XVa)

и X<sub>6</sub> обозначает низшую алкооксигруппу, низшую алкенилоксигруппу или необязательно замещенную низшую алкильной группой, низшей алкооксигруппой, галогеном или нитрогруппой фенилнизшую

алкооксигруппу,

i) полученное соединение формулы



5

10

15

20

25

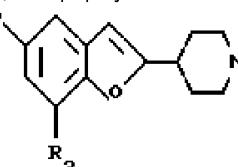
30

35

и

j) из этого соединения отщепляют группу формулы -C(=O)-X<sub>6</sub> и при необходимости полученное свободное соединение переводят в соль с кислотой или полученную соль с кислотой переводят в свободное соединение или другую соль с кислотой.

Другой способ получения производных пиперидина формулы XII



(XII),

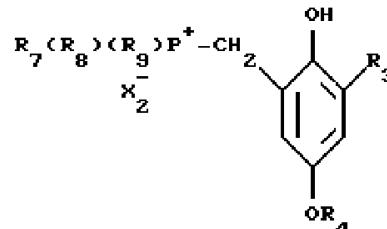
40

50

55

где R<sub>3</sub> обозначает галоген и R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную группу, и их фармацевтически приемлемых солей на основе производного гидрохиона заключается в том, что

g3) соединение формулы



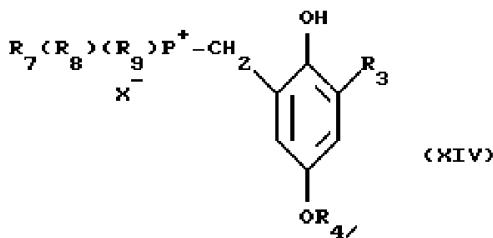
(XIII)

где R<sub>4</sub> обозначает низшую алкильную

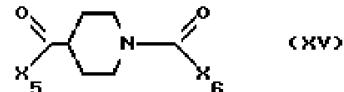
RU 2095339 C1

группу и где R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> обозначают фенильную группу, галогенируют путем обработки элементарным галогеном в низшем алканоле в мета-положение по отношению к группе формулы R<sub>7</sub>(R<sub>8</sub>)- (R<sub>9</sub>)P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>,

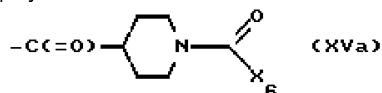
h) полученное соединение формулы



где R<sub>3</sub> обозначает галоген, подвергают взаимодействию с соединением формулы

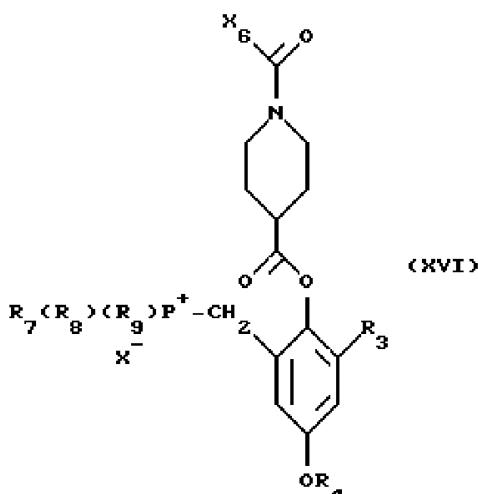


или солью этого соединения, где X<sub>5</sub> обозначает галоген или группу формулы X<sub>7</sub>-O-, в которой X<sub>7</sub> обозначает низшую алкансульфонилгруппу, низшую алcoxикарбонильную группу или группу формулы

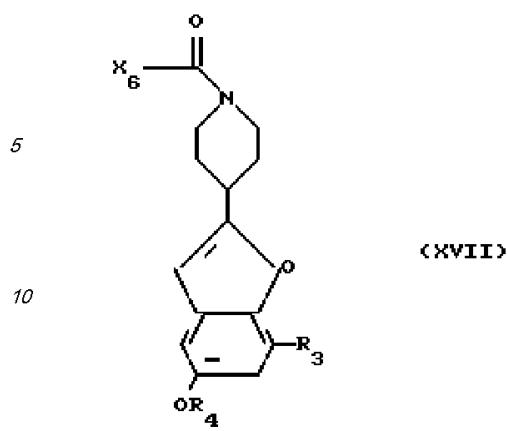


и X<sub>6</sub> обозначает низшую алcoxигруппу, низшую алкенилоксигруппу или необязательно замещенную низшим алкилом, низшим алкосилом, галогеном или нитрогруппой фенил-низшую алcoxигруппу,

i) полученное соединение формулы



циклизируют в соответствующее соединение формулы



и

j) из этого соединения отщепляют группу формулы -C(=O)-X<sub>6</sub> и при необходимости полученное свободное соединение переводят в соль с кислотой или полученную соль с кислотой переводят в свободное соединение или в другую соль с кислотой.

Более подробно способ можно описать схемой B1-B5, приведенной в конце описания.

Возможны также варианты осуществления способов путем комбинации стадий способа b), c)+d) и f) согласно схемам C1-C3, D1-D3, E1-E4, приведенных в конце описания.

При получении

(3-бром-2-окси-5-метоксибензил)-фосфонийгагогенида. Это позволяет обходиться без больших потерь, имеющихся при использовании альдегидов, и таким образом повышать выход от 34,5% от теории до 37,9% от теории по схеме (C1-C3), 41,8% от теории (D1-D3), соответственно 50,2% от теории (E1-E4).

Исходя из 4-метоксифенола, согласно изобретению можно легко достигать следующих выходов

Брофаромин-гидрохлорида:

схема B1-B5: 27,8% схема C1-C3, B3-B5: 29,0%

схемы D1-D3, B3-B5: 32,0% и схемы E1-E4, B3-B5: 38,4%

Осуществление реакций согласно способу проводят по аналогии с реакциями и образованием исходных веществ, являющихся промежуточными продуктами формул III-IX, обычно, как описано выше в приводимых при получении соединений формулы I вариантах способа а)-е). При этом, если специально не оговорено, применяются обычные, смотря по обстоятельствам, вспомогательные средства, такие как катализаторы, конденсирующие агенты, а также средства для сольволиза и/или растворители, соответственно разбавители, и реакционные условия, такие как температура и давление, а также, в случае необходимости, инертные газы.

Согласно варианту способа ж) проводят обработку соединений формул III, соответственно XIII, с помощью галогена, например, как описано выше в варианте способа а), соответственно d); восстановление соединений формулы IV, а также взаимодействие соединений формулы III с параформальдегидом или триоксаном проводят, как описано выше в варианте способа b), и взаимодействие соединений формул V и VIIc проводят, например, как описано выше в варианте способа d).

Взаимодействие соединений формул XIV

RU 2095339 C1

R  
U  
2  
0  
9  
5  
3  
3  
9  
C  
1

и XV согласно варианту способа h) осуществляют, например, аналогично тому, как указано выше для варианта способа f).

Циклизацию согласно варианту способа h) проводят, например, в присутствии основного конденсирующего агента, как карбоната щелочного металла, как карбонат калия, в сложном эфире или нитриле низшей алкановой кислоты, как ацетонитрил, предпочтительно при осаждении образующегося в качестве побочного продукта галогенида фосфония за счет добавки алифатического углеводорода, как С<sub>5</sub>-С<sub>10</sub>-алкана, например, гексана, к раствору сырого продукта в аралифатическом углеводороде, как толуолу.

Отщепление группы -С(=О)-Х<sub>6</sub> согласно варианту способа j) можно осуществлять обычным образом, например, путем обработки основанием, в особенности гидроксидом калия в этиленгликоле.

Изобретение также относится к таким вариантам осуществления вышеописанного способа, согласно которым исходят из полученного на любой стадии способа в качестве промежуточного продукта соединения и проводят отсутствующие стадии или применяют исходное вещество в виде соли или в особенности получают в реакционных условиях.

Реагентом, вводящим остаток Х<sub>5</sub>, являются, например, галогенирующие средства, такие как галоидангидриды кислородных кислот серы или фосфора, как тионилхлорид, тионилбромид фосфора или пентахлорид фосфора, или соединения формулы X<sub>7</sub>-Х<sub>5</sub> (XIX), где Х<sub>5</sub> и Х<sub>7</sub> имеют вышеуказанные значения, как соответствующие (низший алкан)-сульфонилгалогениды [XV; Х<sub>7</sub> (низший алкан)-сульфонил; Х<sub>5</sub> галоген] галоидангидриды низших алкановых кислот соответственно, ангидриды низших алкановых кислот [XV; Х<sub>7</sub> низший алканоил; Х<sub>5</sub> галоген или -ОХ<sub>7</sub>] или низшие алкиловые эфиры галогенмуравьиной кислоты [XV; Х<sub>5</sub> галоген]

Взаимодействие осуществляется обычно, например, в присутствии основного конденсирующего агента, как третичного органического азотистого основания, как пиридин, или алифатического, или циклоалифатического амина, например, триэтиламин, пиперидин или N-метилморфолин, предпочтительно в аралифатическом или галогеналифатическом углеводороде, как толуол или дихлорметан, и в температурном интервале примерно от -25 °C до примерно 50 °C, желательно при 0-25°C.

Пример 1. Сuspензию 81,8 г 2-бром-4-метоксифенола и 24,9 г борной кислоты в 55 мл толуола кипятят с обратным холодильником с водоотделителем до тех пор, пока не будет более выделяться вода (примерно 12 ч). Затем тонкую светлокоричневую супензию охлаждают до 90 °C и в течение 40 минут порциями смешивают с 13 г параформальдегида. Смесь дополнитель но перемешивают 1 ч при 90 °C, после последующего охлаждения до 70 °C смешивают со 100 мл воды, затем охлаждают до 20 °C и с помощью концентрированного раствора гидроксида натрия устанавливают

pH 8,5. Супензию коричневого цвета перемешивают 30 мин и с помощью концентрированной серной кислоты устанавливают pH 2,5. Полученный после отсасывания остаток на фильтре промывают дважды по 50 мл этилацетатом. Объединенные фильтраты хорошо смешивают и органическую фазу отделяют и выпаривают. Остающийся маслянистый остаток хроматографируют на силикагеле с помощью смеси толуола с этилацетатом (4:1) в качестве растворителя. Таким образом полученный 3-бром-2-окси-5-метоксибензиловый спирт имеет R<sub>f</sub> значение 0,3; выход 50% от теории.

Пример 2. Раствор 160 г 3-бром-2-окси-5-метоксибензальдегида в 800 мл этанола при 5-10°C в течение 1 ч порциями смешивают с 18 г бромгидрида натрия. Полученную супензию доводят до pH 2,5 с помощью серной кислоты (10%-ной) и смесь концентрируют в вакууме до объема 500 мл. Добавляют 200 мл этилацетата, отделяют органическую фазу, водную фазу экстрагируют дважды по 100 мл этилацетатом, объединенные органические фазы промывают водой, сушат их над сульфатом натрия и выпаривают. Полученный маслянистый остаток кристаллизуют из толуола. Таким образом получают 3-бром-2-окси-5-метоксибензиловый спирт в форме бесцветных кристаллов [т.пл. 76°C; ИК-спектр (KBr): 3500, 3280, 2930, 1580, 1470, 1425, 1285, 1235, 1190, 1165, 1125, 1060, 1050, 1040 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 2,40 (br.s, 1H, CH<sub>2</sub>OH); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 6,34 (br.s, 1H, OH); 6,73 (d, 1H); 6,97 (d, 1H) частей на миллион] выход 91% от теории.

Пример 3. В раствор 459 г трифенилfosфана и 387 г 3-бром-2-окси-5-метокси-бензилового спирта в 600 мл этилацетата при 40-60°C в течение 30 мин пропускают 67 г хлорводорода. Затем перемешивают 5 ч при 75°C, причем продукт спустя 30 мин начинает кристаллизоваться. Охлаждают до 0°C, перемешивают следующий час и затем при этой температуре кристаллизат отсасывают. Получают таким образом [(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosфонийхлорид в форме бесцветных кристаллов (т.пл. 257°C (разложение); ИК-спектр (KBr): 3010, 2880, 1605, 1585, 1565, 1440, 1420, 1330, 1260, 1225, 1150 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, CH<sub>3</sub>OH- d<sub>4</sub>): 3,50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,84 (d, 2H, CH<sub>2</sub>P<sup>+</sup>); 6,49 (dd, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,61-7,77 (m, 12H); 7,88 (m, 3H) частей на миллион; выход 89% от теории.

Пример 4. К раствору 50 г [(2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosфонийбромида в 1 л метанола при 5°C в течение 1,5 ч прикалывают 16 г брома. Затем раствор концентрируют в вакууме при 20°C до объема 130 мл, в течение 2 ч добавляют 250 мл этилацетата, образовавшуюся супензию желтого цвета перемешивают 2 ч при 0°C, слабо-желтые кристаллы отсасывают и перекристаллизовывают их из метанола. Таким образом получают

[(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosfonийбромид в форме бесцветных кристаллов (т.пл. 259°C); ИК-спектр (КBr): 2875, 1585, 1565, 1415, 1325, 1200, 1165, 1150 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,03 (d, 2H, CH<sub>2</sub>P<sup>+</sup>); 6,42 (dd, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,61-7,80 (m, 12H); 7,92 (m, 3H); 9,00 (br.s, 1H, OH) частей на миллион; выход 76% от теории.

Пример 5. В раствор 49,8 г 2-окси-5-метоксibenзилового спирта и 115,8 г трифенилfosfина в 150 мл ацетонитрила при 40-60°C в течение 30 мин пропускают 18 г хлорводорода. Затем перемешивают 5 ч при 75°C, причем продукт спустя примерно 30 мин начинает кристаллизоваться. Охлаждают до 0°C, перемешивают следующий час и затем кристаллизат отсасывают при этой температуре. Получают таким образом [(2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosfonийхлорид в форме бесцветных кристаллов (т.пл. 270°C) (разложение); ИК-спектр (КBr): 2990, 1585, 1395, 1295, 1240, 1145, 995 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (360 МГц, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): 3,47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,74 (d, 2H, CH<sub>2</sub>P<sup>+</sup>); 6,40 (dd, 1H); 6,73 (m, 1H); 7,56-7,72 (m, 12H); 7,87 (m, 3H) частей на миллион; выход 78% от теории.

Пример 6. К раствору 35 г [(2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosfonийхлорида в 700 мл метанола при 5°C в течение 1,5 ч прикрепывают 13 г брома. Раствор концентрируют в вакууме при 20°C до объема 110 мл, в течение 2 ч добавляют 220 мл этилацетата, перемешивают образовавшуюся желтую суспензию в течение 2 ч при 0°C, отсасывают слабо желтые кристаллы и перекристаллизуют их из метанола. Получают смесь бесцветных кристаллов (т.пл. 210°C), которая согласно титру AgNO<sub>3</sub> состоит из 22,4 мас.

[(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosfonийхлорида и 77,6 мас. [(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosfonийбромида, выход 76% от теории.

Пример 7. Раствор 578,2 г 4-карбокси-1-этоксикарбонилпиперидина в 1200 мл толуола сначала смешивают с 1,0 г N,N-диметилформамида и затем при 68-70°C в течение 2 ч с 369,0 г тионилхлорида. Перемешивают еще 30 мин при 70°C, затем отгоняют в вакууме толуол и остаток затем в течение примерно 30 мин дегазируют при комнатной температуре в высоком вакууме. Таким образом получают 4-хлоркарбонил-1-этоксикарбонилпиперидин в виде слабо желтого масла [содержание продукта по NaOH и AgNO<sub>3</sub>-титру: 98% ИК-спектр (пленка): 2969, 2870, 1790, 1695, 1470, 1435, 1300, 1230, 1130, 960, 765 см<sup>-1</sup>] Продукт перегоняется без разложения при т.кип. 98-98°C (0,08-0,09 торр); выход после дистилляции 94,7% от теории.

Пример 8. Аналогичным образом, как описано в примере 7, исходя из 4-карбокси-1-бензилоксикарбонилпиперидина получают 4-хлоркарбонил-1-бензилоксикарбонилпиперидин.

Пример 9. Аналогичным образом, как описано в примере 7, исходя из 4-карбокси-1-аллилоксикарбонилпиперидина получают 4-хлоркарбонил-1-аллилоксикарбонилпиперидин.

Пример 10. В сухой колбе для сульфирования при 20 °C в 150 мл толуола растворяют 24,1 г (120 ммоль) 4-карбокси-1-этоксикарбонилпиперидина.

Затем охлаждают до 0°C и в течение 5 мин добавляют 13,8 (120 ммоль) метансульфонилхлорида. После этого в течение 15 мин при 0°C добавляют раствор 12,1 г (120 ммоль) N-метилморфолина в 50 мл толуола, оставляют перемешиваться еще

следующие 30 мин при 20°C, фильтруют осадившийся гидрохлорид N-метилморфолина в отсутствии влаги. Образовавшийся желтоватый раствор 1-этоксикарбонил-4-метансульфонилоксикарбонилпиперидина в толуоле без дальнейшей очистки можно использовать для следующей стадии.

Пример 11. Аналогичным образом, как описано в примере 10, путем введения во взаимодействие 4-карбокси-1-этоксикарбонилпиперидина с пивалоилхлоридом получают 1-этоксикарбонил-4-пивалоилоксикарбонилпиперидин.

Пример 12. В сухой колбе для сульфирования при 20 °C в 120 мл дихлорметана растворяют 27,7 г (138 ммоль) 4-карбокси-1-этоксикарбонилпиперидина. После охлаждения до -10°C в течение 5 мин добавляют раствор 18,48 г (138 ммоль) изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты в 15 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 5 мин и охлаждения до -10 °C в течение 15 мин добавляют 13,96 г (138 ммоль) триэтиламина, растворенные в 15 мл дихлорметана. Перемешивают еще следующие 30 мин при 0°C и образовавшийся прозрачный, светло-желтый раствор 1-этоксикарбонил-4-изобутилоксикарбонилоксикарбонилпиперидина используют на следующей стадии. Для того чтобы исключить смешение растворителей на последующей стадии (см. пример 18), обезвоженный дихлорэтан можно отогнать в вакууме и маслянистый остаток растворить в безводном ацетонитриле.

Пример 13. Аналогичным образом, как описано в примерах 7, 10 или 11, путем введения во взаимодействие 4-карбокси-1-этоксикарбонилпиперидина с 4-хлоркарбонил-1-этоксикарбонилпиперидином получают ангидрид 1,1'-бис(этоксикарбонил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Пример 14. В отсутствии воздуха 43,9 г 4-хлоркарбонил-1-этоксикарбонилпиперидина растворяют в 250 мл безводного ацетонитрила (дегазированного) и раствор смешивают с 53,4 г [(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosfonийхлорида. К полученной суспензии при 25-30°C в течение 30 мин прикрепывают 20 г пиридина. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч, затем ее гидролизуют с помощью 100 мл раствора карбоната натрия (15%), отделяют органическую fazу, промывают ее

R U ? 0 9 5 3 9 C 1

последовательно с помощью 100 мл 1н соляной кислоты и 100 мл воды, выпаривают ее в вакууме и оставшийся маслянистый остаток растворяют в 50 мл дихлорметана. К этому раствору при интенсивном перемешивании при 20°C в течение 30 мин прикальывают 200 мл этилацетата, при этом кристаллизуется продукт. Полученную суспензию кристаллов концентрируют до объема 150 мл на роторном испарителе в слабом вакууме и затем перемешивают 2 ч при 0°C. После отсасывания и высушивания получают [(3-бром-2-[(1-этоксикарбонил)перидин-4-ил]карбонилокси]-5-метоксифенил)метил]-

трифенилfosфонийхлорид (т. пл. 196°C); ИК-спектр (KBr): 3415, 3060, 2855, 2780, 1600, 1565, 1385, 1270, 1190, 1165 см<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>Н-ЯМР (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,45 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,87 (m, 2H); 3,47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,00 (m, 2H); 4,13 (q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5,37 (br.d, 2H, CH<sub>2</sub>P<sup>+</sup>); 6,87 (dd, 1H); 7,07 (dd, 1H); 7,54-7,87 (m, 15H) частей на миллион; выход 66% от теории.

Пример 15. В суспензию 50 г 3-бром-2-окси-5-метоксибензилового спирта в 300 мл безводной уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 30 мин пропускают 20 г бромводорода. Перемешивают дополнительно 5 ч при комнатной температуре и образовавшийся раствор выпаривают. Слабокоричневый маслянистый остаток, который при стоянии при комнатной температуре медленно кристаллизуется, кристаллизуют при добавлении небольшого количества активного угля из смеси этилацетат с циклогексаном (5:1). Таким образом получают 3-бром-2-окси-5-метоксибензилбромида [ <sup>1</sup>Н-ЯМР (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br); 5,45 (s, 1H, OH); 6,85 (d, 1H); 7,00 (d, 1H) частей на миллион]

Пример 16. 20,0 г 3-бром-2-окси-5-метоксибензилбромида смешивают с 8,8 г триметилfosфина и смесь при перемешивании нагревают 3 ч при 140°C (согласно ТСХ полное превращение). Полученное масло с помощью смеси толуола с этилацетатом (4: 1) в качестве растворителя фильтруют через небольшое количество силикагеля. Получают таким образом диметиловый эфир [(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-фосфоновой кислоты [<sup>1</sup>Н- ЯМР (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 3,20 (d, 2H, CH<sub>2</sub>P, <sup>2</sup>J<sub>P-H</sub>= 21 Гц); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,74 (d, 6H, 2•OCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub>= 1 Гц); 6,70 (m, 1H); 7,07 (m, 1H) частей на миллион]

Пример 17. В суспензию 20 г размолотого карбоната калия (безводного) в 100 мл ацетонитрила в отсутствии воздуха при 25-30 °C в течение 30 мин вносят 50 г [(3-бром-2-[(1-этоксикарбонил)перид-4-ил]карбонилокси]-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosфонийхлорида. Смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, затем смешивают с 80 мл воды и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH=1,0. Органическую фазу отделяют и выпаривают, маслянистый

остаток обрабатывают 50 мл толуола и при 20 °C в течение 1 ч смешивают со 100 мл гексана, причем основное количество [примерно 90% содержание согласно HPLC (жидкостная хроматография высокого давления):90% образовавшегося трифенилfosфиноксида выкристаллизуется. Суспензию кристаллов отсасывают и осадок на фильтре промывают дважды по 40 мл смесью гексана с толуолом (3:2). После выпаривания объединенных фильтратов и хроматографии остатка на силикагеле с помощью смеси толуола с этилацетатом (2:1) в качестве растворителя получают 4-(7-бром-5-метоксибензофуран-2-ил)-1-этоксикарбонилпиперидин (т.пл. 85°C); <sup>1</sup>Н-ЯМР (360 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (t, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,69 (m, 2H); 2,09 (m, 2H); 2,95 (m, 3H); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,16 (q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>); 4,14-4,35 (br.m, 2H); 6,36 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,00 (d, 1H) частей на миллион; выход 90 от теории.

Пример 18. К суспензии 105 г [(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosфонийхлорида и 115 г размолотого карбоната калия (безводного) в 250 мл ацетонитрила в отсутствии воздуха при 25-30°C в течение 1,5-2 ч прикальывают 49 г 4-хлоркарбонил-1-этоксикарбонилпиперидина. Перемешивают 30 мин при 25-30°C, затем смешивают с 350 мл воды и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH=1,0. Органическую фазу отделяют и выпаривают. Маслянистый остаток растворяют в 160 мл толуола и в течение 1 ч при 20°C смешивают с 250 мл гексана, при этом выкристаллизуется основное количество (примерно 80% содержание согласно HPLC: 85%) образовавшегося трифенилfosфиноксида. Суспензию кристаллов отсасывают и осадок на фильтре промывают дважды по 40 мл смесью гексана с толуолом (3:2). Объединенные фильтраты выпаривают и маслянистый остаток хроматографируют на силикагеле с помощью смеси толуола с этилацетатом (2:1) в качестве растворителя. Получают таким образом 4-(7-бром-5-метоксибензофуран-2-ил)-1-этоксикарбонилпиперидин, который идентичен продукту, полученному в примере 10. Выход 86% от теории.

Пример 19. К раствору 45,9 г метилового эфира 2-окси-5-метоксибензойной кислоты в 125 мл гептана при 20°C в течение 30-45 мин при перемешивании прикальывают 43,9 г брома. Реакционную смесь затем перемешивают 3-4 ч, после чего разбавляют 100 мл воды, перемешивают следующий час и затем смешивают с 295 мл гептана и 46 мл трет-бутилметилового простого эфира. Затем смесь нагревают до 50-55°C и отделяют водную фазу. Органическую фазу экстрагируют дважды по 114 мл водой и охлаждают до -20°C. Получают таким образом метиловый эфир 3-бром-2-окси-5-метоксибензойной кислоты. Выход 82,5% от теории.

Пример 20. К раствору 8 г боргидрида натрия в 280 мл тетрагидрофурана при 20 °C в течение 1 ч при перемешивании прикальывают раствор 57 г метилового эфира 3-бром-2-окси-5-метоксибензойной кислоты в 110 мл тетрагидрофурана. Реакционную

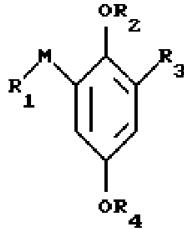
RU 2095336 C1

смесь перемешивают следующие 2,5 ч и гидролизуют с помощью 105 мл 2н соляной кислоты и устанавливают pH=2,5. Водную фазу отделяют. Органическую фазу экстрагируют трижды по 90 мл раствором хлорида натрия (10%), выпаривают на роторном испарителе, разбавляют 100 мл толуола, концентрируют на роторном испарителе до 100 г, при 60°C в течение 30 мин добавляют к нагретой до 70-80 °C суспензии из 55,1 г трифенилfosфина, 8,8 г хлороводорода и 42 мл толуола. Реакционную смесь перемешивают следующие 7 ч и затем охлаждают до 0.-5°C. Образовавшийся кристаллизат фильтруют, промывают 4 раза по 40 мл толуолом и высушивают в высоком вакууме. Получают таким образом [(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosфоний хлорид, который идентичен продукту, полученному согласно примеру 3; выход 79% от теории.

Пример 21. 7,6 г 4-(7-бром-5-метоксифенил)-1-этоксикарбонилпиперидина растворяют в 80 мл этиленгликоля. После добавления 19,4 г 86%-ного гидроксида калия образовавшийся мутный раствор при сильном перемешивании нагревают 18 ч при 160°C. Реакционную смесь охлаждают до 100°C, разбавляют 80 мл толуола и охлаждают далее до 20°C. Реакционный раствор экстрагируют дважды по 1000 мл водой и затем четырежды по 200 мл 10%-ным раствором метансульфокислоты в воде. Метансульфоновокислый раствор доводят до pH=12 путем добавления 30%-ного раствора гидроксида натрия и встряхивают с 1000 мл хлороформа, хлороформенный раствор сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. После кристаллизации из этилацетата получают 4-(7-бром-5-метоксифенил)-1-этоксикарбонилпиперидин с т.пл. 149-152°C. Из основания путем обработки метанольным раствором соляной кислоты и перекристаллизации из смеси метанола с эфирем получают гидрохлорид 4-(7-бром-5-метоксифенил)-1-этоксикарбонилпиперидина с т.пл. 242-243°C.

#### Формула изобретения:

1. Производные гидрохинона общей формулы I



где R<sub>4</sub> низший алкил;

R<sub>1</sub> либо гидроксильная группа, галоген, группа формулы Ia

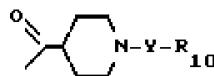
-P(=O)(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>),

либо группа формулы Ib

-P<sup>+</sup>(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>X<sup>-</sup>;

M метилен;

R<sub>2</sub> водород или группа формулы Id



R<sub>3</sub> водород или галоген

или

R<sub>1</sub> гидроксильная группа или низшая алcoxильная группа;

M карбонил;

R<sub>2</sub> водород;

R<sub>3</sub> галоген;

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> низшая алcoxильная группа;

R<sub>7</sub> R<sub>9</sub> фенильная группа;

X<sup>-</sup> анион галоидоводородной кислоты;

Y группа формулы Ie

-(C=O)-

R<sub>10</sub> низшая алcoxильная группа,

при условии, что в соединении I, где R<sub>1</sub> группа формулы Ib, R<sub>7</sub> R<sub>9</sub> обозначают соответственно незамещенную фенильную группу и X<sup>-</sup> ион бромида, M метилен, R<sub>2</sub> водород и R<sub>4</sub> - метил, R<sub>3</sub> не является водородом, и при условии, что в соединении I, где R<sub>1</sub> гидроксильная группа, M метилен, R<sub>2</sub> водород и R<sub>4</sub> метил или этил, R<sub>3</sub> не является водородом,

в свободном виде или в виде соли.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой 3-бром-2-окси-5-метокси-бензиловый спирт.

3. Соединение по п.1, представляющее собой

[(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosфонийхлорид.

4. Соединение по п.1, представляющее собой

[(3-бром-2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosфонийбромид.

5. Соединение по п. 1, представляющее собой

[(2-окси-5-метоксифенил)метил]-трифенилfosфонийхлорид.

6. Соединение по п.1, представляющее собой

[(3-бром-2-[(1-этоксикарбонилпиперид-4-ил)карбонилокси-5-метоксифенил)метил]-

трифенилfosфонийхлорид.

7. Соединение по п.1, представляющее собой 3-бром-2-окси-5-метоксибензил бромид.

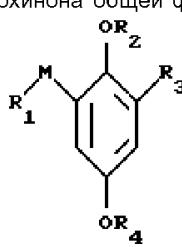
8. Соединение по п. 1, представляющее собой сложный диметиловый эфир

[(3-бром-2-окси-5-

метоксифенил)метил]fosfonовой кислоты.

9. Соединение по п.1, представляющее собой сложный метиловый эфир 3-бром-2-окси-5- метоксибензойной кислоты.

10. Способ получения производных гидрохинона общей формулы I



где R<sub>4</sub> низшая алкильная группа;

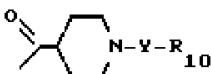
R<sub>1</sub> группа формулы Ib

-P<sup>+</sup>(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>X<sup>-</sup>;

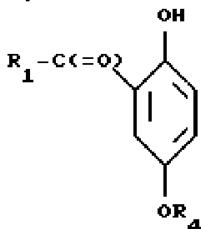
M метилен;

R<sub>2</sub> группа формулы Id

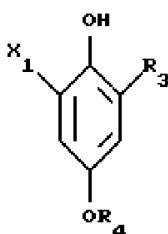
RU 2095339 C1



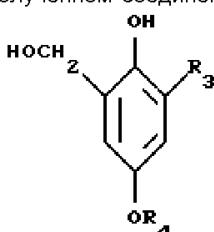
R<sub>3</sub> галоген;  
R<sub>7</sub> R<sub>9</sub> фенильная группа;  
X<sup>-</sup> анион галоидоводородной кислоты;  
Y группа формулы Ie  
-(C=O)-  
R<sub>10</sub> низшая алcoxильная группа,  
в свободном виде или в виде соли,  
отличающейся тем, что а) соединение  
формулы II



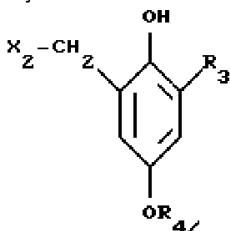
где R<sub>1</sub> гидроксил или низший алcoxил;  
R<sub>4</sub> низший алкил,  
или соль этого соединения галогенируют в  
мета-положение по отношению к группе  
R<sub>1</sub>-C(=O)-, причем группа R<sub>1</sub>-C(=O) должна  
быть в виде низшей алcoxикарбонильной  
группы; б) в полученном соединении формулы  
IV



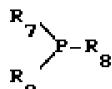
где X<sub>1</sub> низший алcoxикарбонил;  
R<sub>3</sub> галоген;  
R<sub>4</sub> низшая алкильная группа,  
или соли этого соединения, группу  
X<sub>1</sub> восстанавливают в гидроксиметильную; с)  
в полученном соединении формулы V



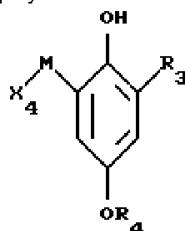
гидроксиметильную группу переводят в  
галоидметильную; д) полученное соединение  
формулы VI



где X<sub>2</sub> галоген;  
R<sub>3</sub> галоген;  
R<sub>4</sub> низшая алкильная группа,  
подвергают взаимодействию  
с соединением формулы VIIc



или солью этого соединения с кислотой  
H-X, где X, R<sub>7</sub> R<sub>9</sub> имеют значения, указанные  
для формулы I; f) полученное соединение  
формулы IX



где X<sub>4</sub> группа формулы Ib

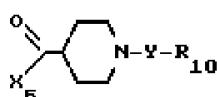
-P<sup>+</sup>(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>X<sup>-</sup>;

M метилен;

R<sub>3</sub> галоген;

R<sub>4</sub> низшая алкильная группа;

R<sub>7</sub> R<sub>9</sub> и X<sup>-</sup> имеют значения, указанные для  
формулы I,  
обрабатывают соединением формулы X



или солью этого соединения,

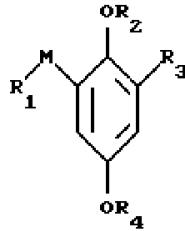
где X<sub>5</sub> галоген или группа формулы  
X<sub>7</sub>O<sup>-</sup>, в которой X<sub>7</sub> низшая  
алкансульфонилгруппа, низшая  
алcoxикарбонильная группа или группа  
формулы Xa



где R<sub>10</sub> и Y имеют значения, указанные  
для формулы I,

и при необходимости полученное  
соединение переводят в другое соединение  
формулы I, отделяют и/или полученное  
согласно изобретению свободное соединение  
переводят в соль, или полученную согласно  
изобретению соль переводят в  
соответствующее свободное соединение.

11. Способ получения производных  
гидрохиона формул I



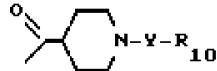
где R<sub>4</sub> низшая алкильная группа;

R<sub>1</sub> группа формулы Ib

-P<sup>+</sup>(R<sub>7</sub>)(R<sub>8</sub>)R<sub>9</sub>X<sup>-</sup>;

M метилен;

R<sub>2</sub> группа формулы Id



где R<sub>3</sub> галоген;

R<sub>7</sub> R<sub>9</sub> фенильная группа;

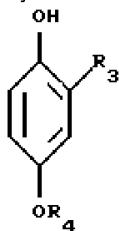
X<sup>-</sup> анион галоидоводородной кислоты;

Y группа формулы Ie

$-(C=O)-$

$R_{10}$  низшая алcoxильная группа,

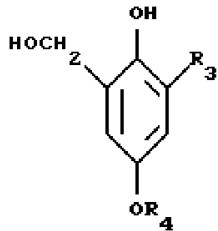
в свободном виде или в виде соли, отличающийся тем, что b) соединение формулы III



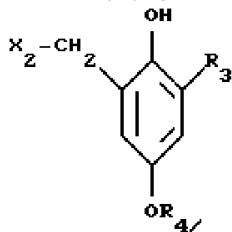
где  $R_3$  галоген;

$R_4$  низшая алкильная группа,

или соль этого соединения подвергают взаимодействию с параформальдегидом или триоксаном; c) в полученном соединении формулы V



оксиметильную группу переводят в галоидметильную группу; d) полученное соединение формулы VI

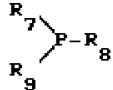


где  $X_2$  галоген;

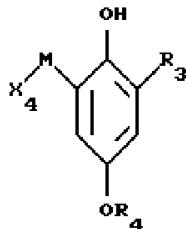
$R_3$  галоген;

$R_4$  низшая алкильная группа,

подвергают взаимодействию соединением формулами VIIc



или солью этого соединения с кислотой  $HX$ , где  $X$ ,  $R_7$ ,  $R_9$  имеют значения, указанные для формулы I; f) полученное соединение формулы IX



где  $X_4$  группа формулы Ib

$-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ ;

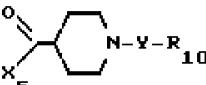
M метилен;

$R_3$  галоген;

$R_4$  низшая алкильная группа;

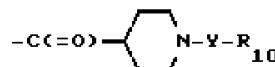
$R_7$ ,  $R_9$  и  $X^-$  имеют значения, указанные для формулы I,

подвергают взаимодействию соединением формулы X



или солью этого соединения,

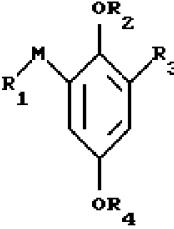
где  $X_5$  галоген или группа формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  низшая алкансульфонилгруппа, низшая алкоксикарбонильная группа, низшая алканоильная группа или группа формулы  $X_8$



где  $R_{10}$  и Y имеют значения, указанные для формулы I,

и при необходимости полученное соединение переводят в другое соединение формулы I, отделяют и/или полученное согласно изобретению свободное соединение переводят в соль, или полученную согласно изобретению соль переводят в соответствующее свободное соединение.

12. Способ получения производных гидрохинона формулы I



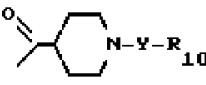
где  $R_4$  низшая алкильная группа;

$R_1$  группа формулы Ib

$-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ ,

где M метилен;

$R_2$  группа формулы Id



где  $R_3$  галоген;

$R_7$ ,  $R_9$  фенильная группа;

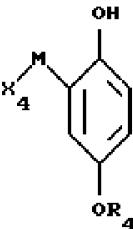
$X^-$  анион галоидоводородной кислоты;

$Y$  группа формулы Ie

$-(C=O)-$

$R_{10}$  низшая алcoxильная группа,

в свободном виде или в виде соли, отличающийся тем, что e) соединение формулы VIII



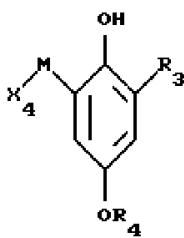
где  $X_4$  группа формулы Ib

$-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ ;

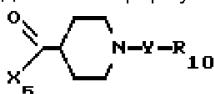
M метилен;

$R_4$  низшая алкильная группа,

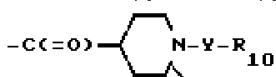
галогенируют в мета-положение по отношению к группе  $X_4-M$ ; f) полученное соединение формулы IX



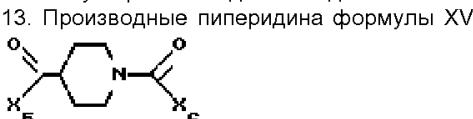
где X<sub>4</sub> группа формулы Ib  
 $-P^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ ;  
 М метилен;  
 R<sub>3</sub> галоген;  
 R<sub>4</sub> низшая алкильная группа;  
 R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> и X<sup>-</sup> имеют значения, указанные для формулы I,  
 подвергают взаимодействию с соединением формулы X



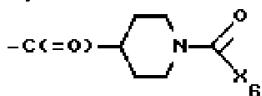
или солью этого соединения,  
 где X<sub>5</sub> галоген или группа формулы X<sub>7</sub>-O-,  
 в которой X<sub>7</sub> низшая алкансульфонилгруппа, низшая алcoxискарбонильная группа, низшая алконоильная группа или группа формулы X<sub>8</sub>



где R<sub>10</sub> и Y имеют значения, указанные для формулы I,  
 и при необходимости полученное соединение переводят в другое соединение формулы I, отделяют, и/или полученное согласно изобретению свободное соединение переводят в соль, или полученную согласно изобретению соль переводят в соответствующее свободное соединение.



где X<sub>5</sub> галоген или группа формулы X<sub>7</sub>-O-, в которой X<sub>7</sub> низшая алкансульфонилгруппа, низшая алcoxискарбонильная группа или группа формулы X<sub>Va</sub>



где X<sub>6</sub> низшая алcoxисгруппа, низшая алкенилоксигруппа или бензилоксигруппа, при условии, что X<sub>6</sub> не является бензилоксигруппой, если X<sub>5</sub> хлор,

и их соли.

14. Соединения по п. 13 формулы XV, где X<sub>5</sub> галоген или группа формулы X<sub>7</sub>-O-, в которой X<sub>7</sub> низшая алкансульфонилгруппа или низшая алcoxискарбонильная группа; X<sub>6</sub> низшая алcoxисгруппа,

и их соли.

15. Соединение по п.13, представляющее собой

4-хлоркарбонил-1-этоксикарбонилпиперидин.

16. Соединение по п.13, представляющее собой

4-хлоркарбонил-1-аллилоксикарбонилпипери-

дин.

17. Соединение по п.13, представляющее собой

1-этоксикарбонил-4-метансульфонилоксикарбонилпиперидин.

18. Соединение по п.13, представляющее собой

1-этоксикарбонил-4-изобутилоксикарбонилоксикарбонилпиперидин.

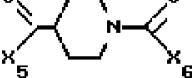
19. Соединение по п.13, представляющее собой

1-этоксикарбонил-4-пивалоилоксикарбонилпиперидин.

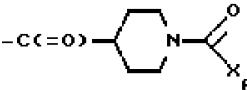
20. Соединение по п.13, представляющее собой ангидрид

1,1'-бис(этоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

21. Способ получения производных пиперидина формулы XV

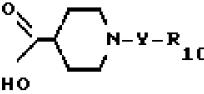


где X<sub>5</sub> галоген или группа формулы X<sub>7</sub>-O-, в которой X<sub>7</sub> низшая алкансульфонилгруппа, низшая алcoxискарбонильная группа формулы X<sub>Va</sub>



X<sub>6</sub> низшая алcoxисгруппа, низшая алкенилоксигруппа или бензилоксигруппа, при условии, что X<sub>6</sub> не является бензилоксигруппой, если X<sub>5</sub> хлор,

и их соли, отличающийся тем, что соединение формулы XVIII

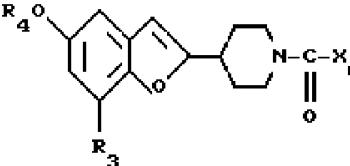


где Y и R<sub>10</sub> имеют указанные значения,

или соль этого соединения подвергают взаимодействию с тионилгалогенидом, низшим алкансульфонилгалогенидом или сложным низшим алкиловым эфиром галогензамещенной муравьиной кислоты и при необходимости полученное соединение переводят в другое соединение формулы XV, и/или полученное согласно изобретению свободное соединение переводят в соль, или полученную согласно изобретению соль переводят в соответствующее свободное соединение.

22.

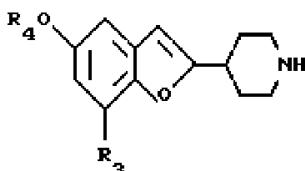
4-Хлоркарбонил-1-бензилоксикарбонилпиперидин или его соль как промежуточное для получения соединений формулы XI



где X<sub>6</sub> низш.алcoxис, низш.алкенилоксис или бензилоксис,

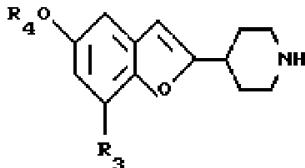
или соединений формулы XII

RU 2095336 C1

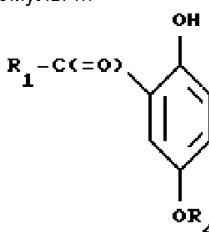


где  $R_3$  галоген;  
 $R_4$  низшая алкильная группа,  
или их соли.

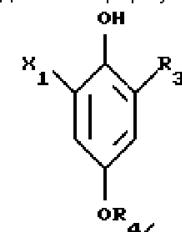
23. Способ получения производных пиперидина формулы XII



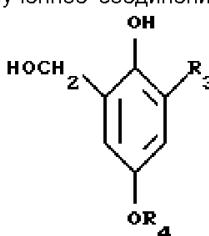
где  $R_3$  галоген;  
 $R_4$  низшая алкильная группа,  
фармацевтически приемлемых солей на  
основе производного гидрохинона,  
отличающийся тем, что g1) соединение  
формулы III



где  $R_1$  гидроксильная группа или низшая  
алоксигруппа;  
 $R_4$  низшая алкильная группа,  
или соль этого соединения галогенируют  
путем обработки элементарным галогеном в  
низшем алканоле в мета-положение по  
отношению к группе  $R_1-C(=O)$ , причем  
карбоксигруппа  $R_1-C(=O)$ , если имеется,  
этерифицируется в низшую  
алоксикарбонильную группу, в полученном  
соединении формулы IV

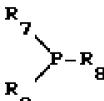


где  $X_1$  низшая алоксикарбонильная  
группа;  
 $R_3$  галоген;  
 $R_4$  низшая алкильная группа,  
или соли этого соединения группу  
 $X_1$  восстанавливают в гидроксиметил,  
полученное соединение формулы V

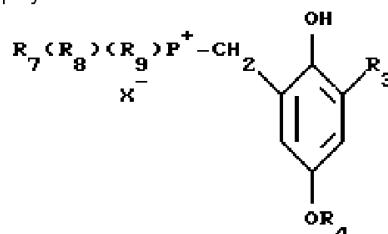


где  $R_3$  галоген;  
 $R_4$  низшая алкильная группа,

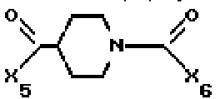
обрабатывают в присутствии  
галоидоводородной кислоты формулы  
 $HX_2$  соединением формулы VIIc



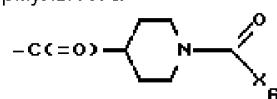
где  $R_7$   $R_9$  -фенильная группа,  
или солью соединения формулы VIIc с  
кислотой, и галоидоводородной кислотой  
формулы  $HX_2$ ; h) полученное соединение  
формулы XIV



подвергают взаимодействию с  
соединением формулы XV



или солью этого соединения,  
где  $X_5$  галоген или группа формуллы  
 $X_7-O$ , в которой  $X_7$  низшая  
алкансульфонилгруппа, или низшая  
алкооксиарбонильная группа, или группа  
формулы XVa

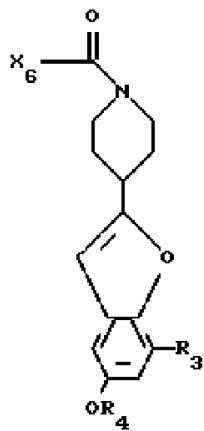


$X_6$  низшая алкооксигруппа, низшая  
алкенилоксигруппа или бензилоксигруппа; i)  
полученное соединение формулы XVI



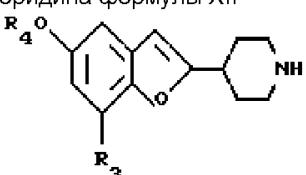
циклизируют в соответствующее соединение  
формулы XVII

RU 2095339 C1



и j) из этого соединения отщепляют группу формулы  $-C(=O)-X_6$  и при необходимости полученное свободное соединение переводят в соль присоединения кислоты или полученную соль присоединения кислоты переводят в свободное соединение или другую соль присоединения кислоты.

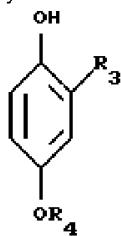
24. Способ получения производных пиперидина формулы XII



где  $R_3$  галоген;

$R_4$  низшая алкильная группа,

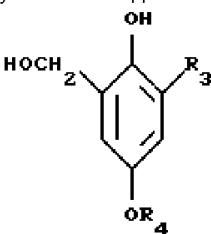
и их фармацевтически приемлемых солей на основе производного гидрохинона, отличающийся тем, что g2) соединение формулы III



где  $R_3$  галоген;

$R_4$  низшая алкильная группа,

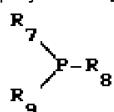
или соль этого соединения обрабатывают параформальдегидом или триоксаном и полученное соединение формулы V



где  $R_3$  галоген;

$R_4$  низшая алкильная группа,

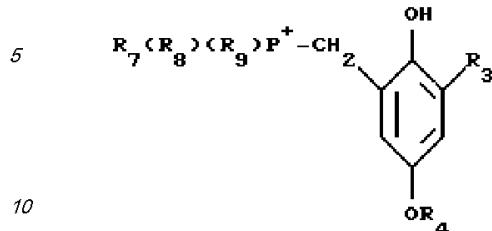
подвергают взаимодействию в присутствии галоидоводородной кислоты формулы  $HX_2$  с соединением формулы VIIc



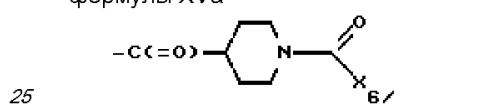
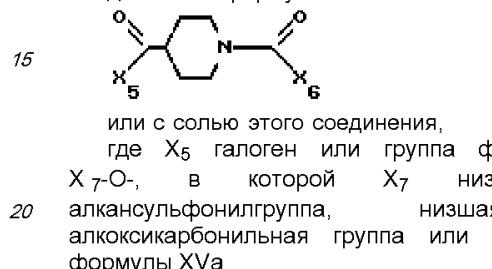
где  $R_7$   $R_9$  фенильная группа,

или с солью присоединения кислоты к

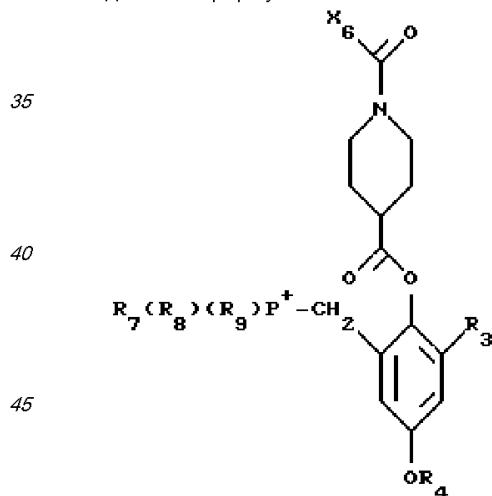
соединению формулы VIIc и галоидоводородной кислоты формулы  $HX_2$ ; h) полученное соединение формулы XIV



подвергают взаимодействию с соединением формулы XV

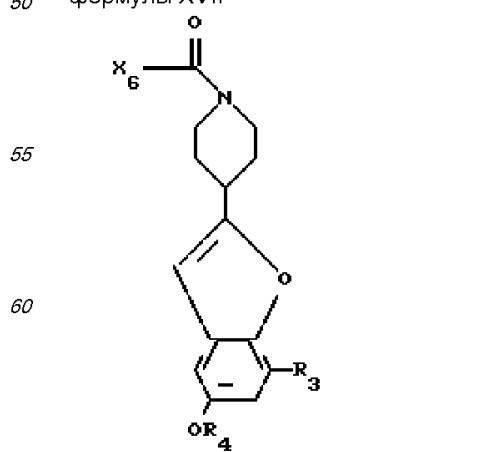


$X_6$  низшая алкоксигруппа, низшая алкенилоксигруппа или в некоторых случаях необязательно замещенная низшей алкильной группой, низшей алкоксигруппой, галогеном или нитрогруппой фенилнизш.алкоксигруппа; i) полученное соединение формулы XVI



50

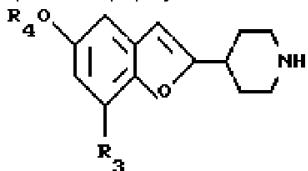
циклизируют в соответствующее соединение формулы XVII



j) из этого соединения отщепляют группу

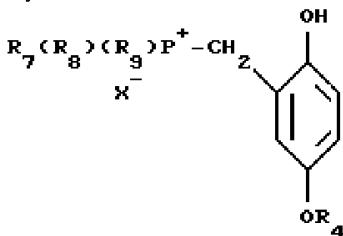
формулы  $-C(=O)-X_6$  и при необходимости полученное свободное соединение переводят в соль присоединения кислоты или полученную соль присоединения кислоты переводят в свободное соединение или в другую соль присоединения кислоты.

25. Способ получения производных пиперидина формулы XII



где  $R_3$  галоген;

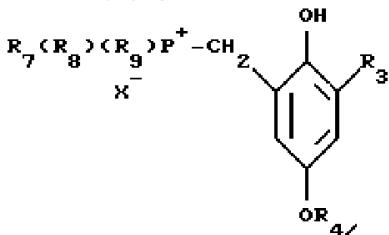
$R_4$  низшая алкильная группа, и их фармацевтически приемлемых солей на основе производного гидрохинона, отличающийся тем, что g3) соединение формулы XIII



где  $R_4$  низшая алкильная группа;

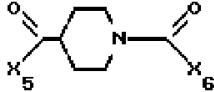
$R_7$   $R_9$  фенильная группа,

галогенируют путем обработки элементарным галогеном в низшем алканоле в мета-положение по отношению к группе формулы  $R_7(R_8)(R_9)P^+CH_2$ ; h) полученное соединение формулы XIV

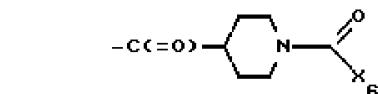


где  $R_3$  галоген,

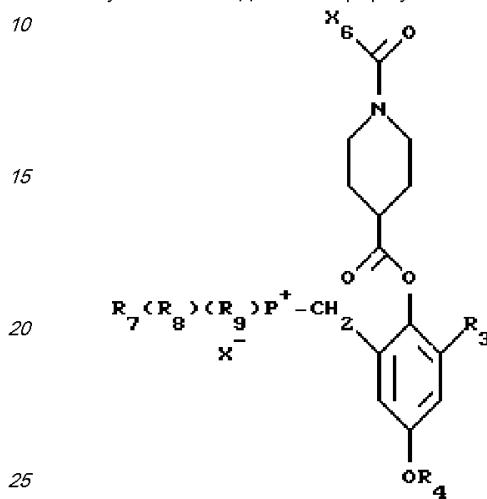
подвергают взаимодействию с соединением формулы XV



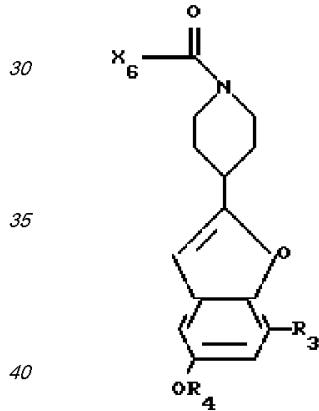
или солью этого соединения, где  $X_5$  галоген или группа формулы  $X_7-O-$ , в которой  $X_7$  низшая алкансульфонилгруппа, низшая алcoxикарбонильная группа или группа формулы XVa



5  $X_6$  низшая алcoxигруппа, низшая алкенилоксигруппа или в некоторых случаях необязательно замещенная низшим алкилом, низшим алcoxиплом, галогеном или нитрогруппой фенилнизш.алcoxигруппа; i) полученное соединение формулы XVI



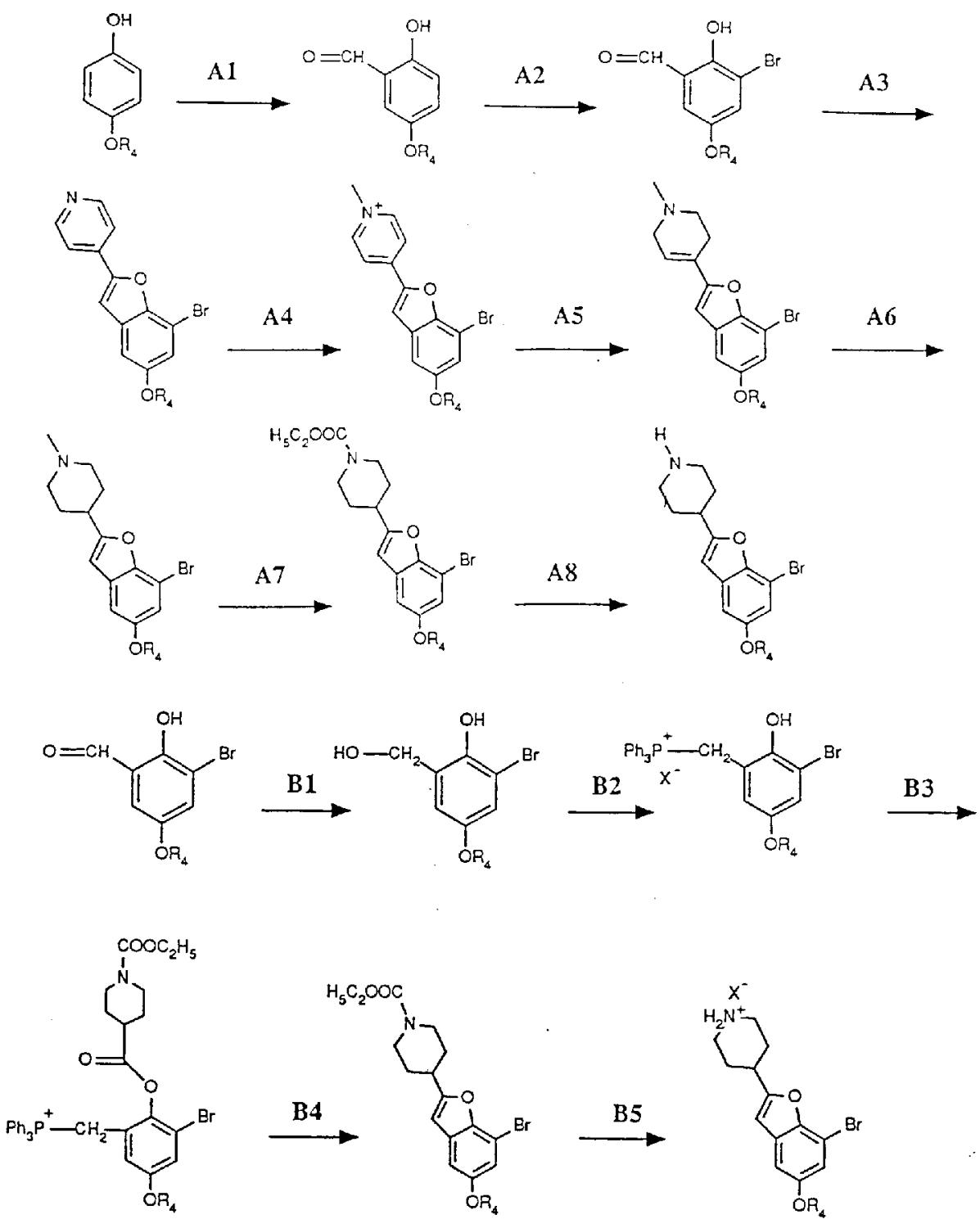
10 15 20 25 циклизируют в соответствующее соединение формулы XVII



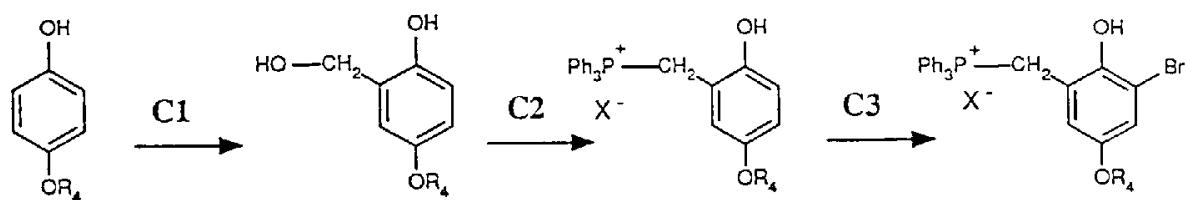
30 35 40 и j) из этого соединения отщепляют группу формулы  $-C(=O)-X_6$  и при необходимости полученное свободное соединение переводят в соль присоединения кислоты или полученную соль присоединения кислоты переводят в свободное соединение или в другую соль присоединения кислоты.

45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9

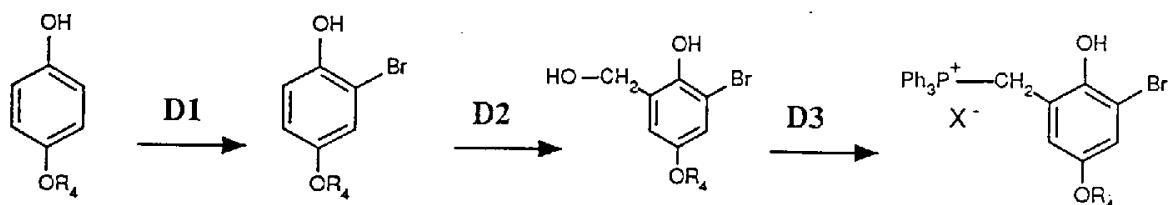
R U ? 0 9 5 3 3 9 C 1



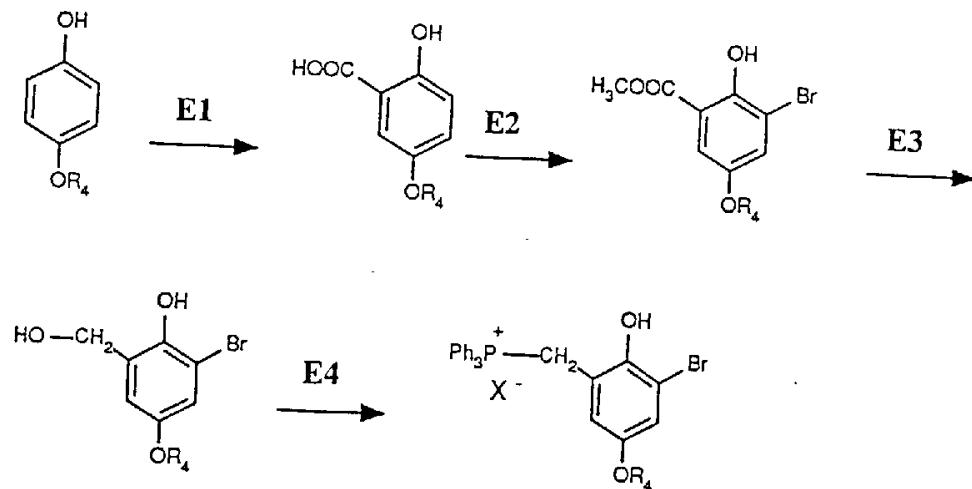
R U 2 0 9 5 3 3 9 C 1



или путем комбинации стадий способа а), б) и в) + д), согласно схеме D1-D3:



или путем комбинации стадий способа а), б) и в) + д), согласно схеме E1-E4:



RU 2095339 C1

RU 2095339 C1