

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039048**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.26

(21) Номер заявки
201891918

(22) Дата подачи заявки
2017.03.14

(51) Int. Cl. **C07C 41/26** (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОКСИЭТАНОЛА**(31) **2016-050604**(32) **2016.03.15**(33) **JP**(43) **2019.02.28**(86) **PCT/JP2017/010159**(87) **WO 2017/159669 2017.09.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Тояма Такаюки, Мияке Наоки (JP)

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

(56) BONACCINI, C. et al., Synthesis, Biological Evaluation and Docking Studies of Casuarine Analogues: Effects of Structural Modifications at Ring B on Inhibitory Activity Towards Glucoamylase, *European Journal of Organic Chemistry*, 2010, No.29, p.5574-5585, Supporting Information, Scheme 7, Supporting Information 22a, paragraph of synthesis
WO-A1-2012089606
WO-A1-2012089607

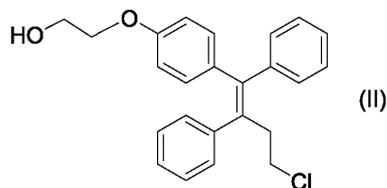
MAYER, S.C. et al., Discovery of Begacestat, a Nothch-1-Sparing γ -Secretase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, Vol.51, No.23, p.7348-7351, Scheme 1

DREW, M.G.B. et al., Synthesis of disaccharides containing α -linked GlcNAc or β -linked ManNAc units, *Tetrahedron*, 2001, Vol.57, No.37, p.7919-7937, Scheme 9, 4.Experimental (4.6)

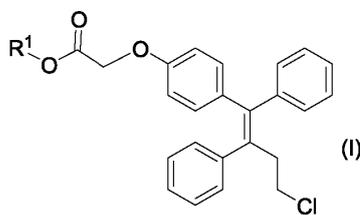
GIANNIS, A. et al., $\text{LiBH}_4(\text{NaBH}_4)/\text{Me}_3\text{SiCl}$, an Unusually Strong and Versatile Reducing Agent, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1989, Vol.28, No.2, p.218-220, column 1, Typical procedures, No.14

JP-A-8511793
JP-A-7316131
JP-A-4839639
JP-A-2010518150
CN-A-104030896
JP-A-2013517320
JP-A-2015532309
JP-A-2015533373
CN-A-103242142
JP-A-2013224263
JP-A-2010502696
WO-A1-2016043189
WO-A1-2016110805

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, представленного формулой (II)



включающему стадию восстановления соединения, представленного формулой (I)

**B1****039048****039048 B1**

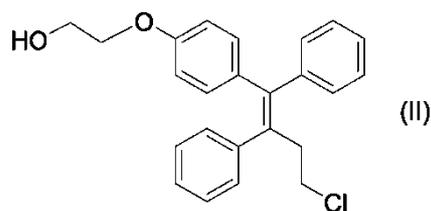
где R¹ представляет собой незамещенный неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, и указанное соединение формулы (I) восстанавливают в присутствии борогидрида лития, тетрагидрофурана и триметилсилилхлорида, причем способ включает стадии смешивания хлорида лития и борогидрида калия в присутствии тетрагидрофурана с образованием суспензии борогидрида лития и добавления триметилсилилхлорида и соединения формулы (I). Предложенный способ обеспечивает способ, который позволяет избежать получения побочных продуктов.

039048 B1

039048 B1

Область техники

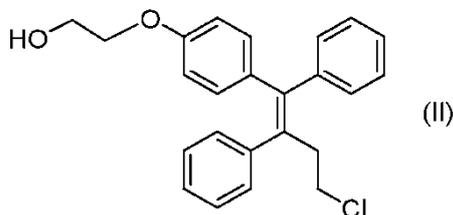
Настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного формулой (II)



Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу получения селективного модулятора эстрогеновых рецепторов оспемифена. Более того, в отдельном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения, представленного формулой (II), характеризующемуся тем, что сложный эфир подвергают реакции с борогидридом лития.

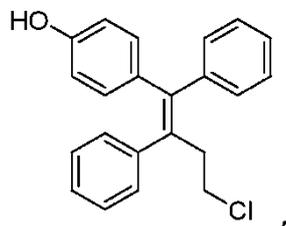
Предпосылки изобретения

В патентных литературных источниках 1-5 описан способ получения селективного модулятора эстрогеновых рецепторов оспемифена, представленного формулой (II) (химическая формула 1)



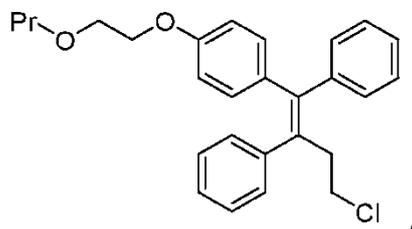
В патентном литературном источнике 1 описан способ получения оспемифена, где 4-гидроксибензофенон и 3-хлорпропиофенон подвергают реакции МакМурри с получением соединения формулы

(химическая формула 2)



полученное соединение алкилируют алкилирующим средством, представленным формулой X-(CH₂)₂-O-Pr (где X представляет собой Cl, Br, I, метилокси или тозилокси, а Pr представляет собой защитную группу), с получением соединения формулы

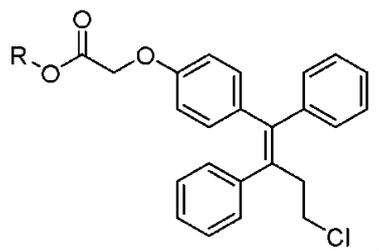
(химическая формула 3)



с которого затем удаляют защитную группу;

и способ получения оспемифена, где алкилирование осуществляют с помощью алкилирующего средства, представленного формулой X-CH₂-COOR (где X представляет собой Cl, Br, I, метилокси или тозилокси, а R представляет собой алкил), с получением соединения, представленного формулой

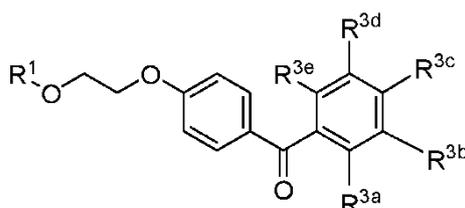
(химическая формула 4)



и с восстановлением после этого данного сложного эфира.

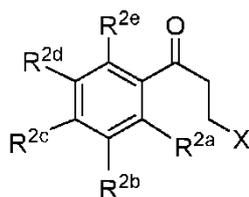
В патентном литературном источнике 2 описан способ получения оспемифена посредством реакции МакМурри из соединения, представленного формулой

(химическая формула 5)



(где R^1 представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами -ОН, и каждый из R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} и R^{3e} независимо представляет собой H или -ОН), и соединения, представленного формулой

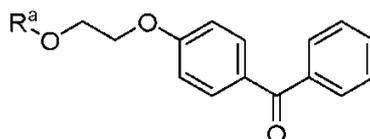
(химическая формула 6)



где X представляет собой галоген или -ОН, и каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{2e} независимо представляет собой H или -ОН.

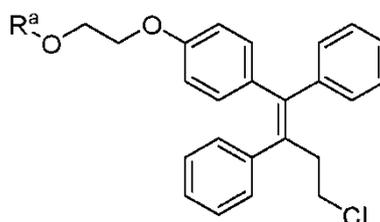
В патентном литературном источнике 3 описан способ получения оспемифена, где соединение, представленное формулой

(химическая формула 7)



где R^a представляет собой $C(O)-R^b$, где R^b представляет собой необязательно замещенный фенил, и 3-хлорпропиофенон подвергают реакции МакМурри с получением соединения формулы

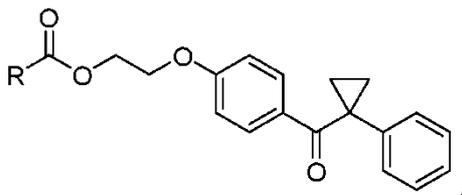
(химическая формула 8)



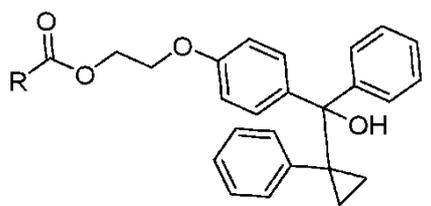
где символы имеют то же самое значение, что и выше, с которого затем удаляют защитную группу.

В патентном литературном источнике 4 описан способ получения оспемифена, где соединение, представленное формулой

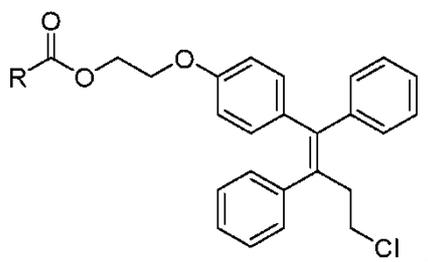
(химическая формула 9)



и фенилмагнийгалогенид подвергают реакции с получением соединения, представленного формулой (химическая формула 10)



которое обрабатывают хлористоводородной кислотой с получением соединения формулы (химическая формула 11)



с которого затем удаляют защитную группу.

В патентном литературном источнике 5 описан способ получения оспемифена, характеризующийся введением перфторфенильной группы.

Более того, широко известен способ получения спиртов путем осуществления реакции сложного эфира и борогидрида лития.

Однако в патентных литературных источниках 1-5 не описан или не предложен способ получения оспемифена путем реакции восстановления с помощью борогидрида лития.

Литературные источники, являющиеся частью предшествующего уровня техники

Патентные литературные источники.

Патентный литературный источник 1: международная публикация № 2008/099059 в виде брошюры.

Патентный литературный источник 2: международная публикация № 2011/089385 в виде брошюры.

Патентный литературный источник 3: международная публикация № 2014/060640 в виде брошюры.

Патентный литературный источник 4: международная публикация № 2014/060639 в виде брошюры.

Патентный литературный источник 5: публикация заявки на патент Китая № 103242142 в виде брошюры.

Краткое описание изобретения

Задача, на решение которой направлено изобретение

Целью настоящего изобретения является обеспечение нового применимого способа получения производных феноксиэтанола, представленных формулой (II), путем осуществления реакции сложного эфира и борогидрида лития, где получение побочных продуктов подавляется.

Способы решения задачи

Способ получения, описанный в примере 7 варианта осуществления в патентном литературном источнике 1, представляет собой способ получения оспемифена путем восстановления этилового сложного эфира 4-(4-хлор-1,2-дифенилбут-1-енил)феноксиуксусной кислоты алюмогидридом лития. Данный способ получения характеризуется низким выходом 43%, и в нем применяется алюмогидрид лития, который является взрывчатым реагентом.

Способ получения, описанный в примерах 1А и 1В вариантов осуществления в патентном литературном источнике 2, представляет собой способ получения оспемифена посредством реакции МакМури между 4-(2-гидроксиэтокси)бензофеноном и 3-хлорпропиофеноном.

Способ получения, описанный в примере 11 варианта осуществления в патентном литературном источнике 3, представляет собой способ получения оспемифена путем восстановления (Z)-2-(4-(4-хлор-1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси)этилпивалата алюмогидридом лития. Однако данный способ получения

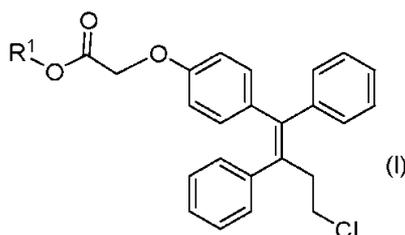
характеризуется низким выходом 61%, и в нем применяется алюмогидрид лития, который является взрывчатым реагентом.

Способ из примера 2 варианта осуществления международной заявки № PCT/JP 2015/076165 представляет собой способ получения оспемифена путем восстановления (Z)-2-(4-(4-хлор-1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси)метилбензоата борогидридом натрия в присутствии метанола. В этом способе в ходе реакции борогидрид натрия реагирует с метанолом с образованием водорода, поэтому крупномасштабное производство связано с риском возникновения взрыва.

Более того, в случае обычной реакции восстановления с применением борогидрида натрия или чего-либо подобного трудно контролировать образование водорода в реакции восстановления и теплоту реакции, поэтому этот способ восстановления непригоден для перевода в промышленное производство или других видов массового производства.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что оспемифен можно эффективно получать путем восстановления соединения, представленного формулой (I)

(химическая формула 12)

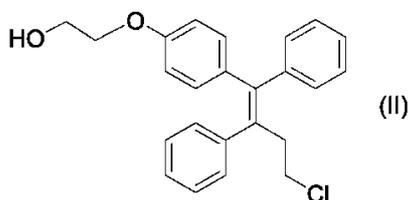


где R¹ представляет собой незамещенный неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, с применением борогидрида лития в качестве восстановителя.

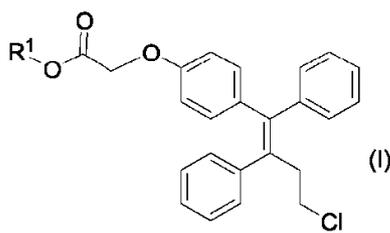
В этом способе получения, в отличие от известных способов получения, описанных выше, не используются взрывчатые реагенты, и он характеризуется хорошим выходом и, следовательно, удовлетворительной себестоимостью реализованной продукции (COGS) и поэтому очень хорошо подходит для промышленного применения.

А именно, настоящее изобретение относится к следующему.

(1) Способ получения соединения, представленного формулой (II)



включающий стадию восстановления соединения, представленного формулой (I)

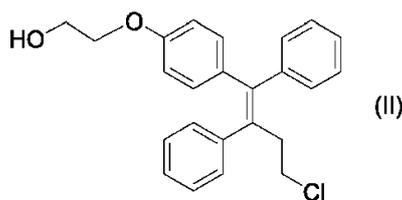


где R¹ представляет собой незамещенный неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, и указанное соединение формулы (I) восстанавливают в присутствии борогидрида лития, тетрагидрофурана и триметилсилилхлорида, причем способ включает стадии смешивания хлорида лития и борогидрида калия в присутствии тетрагидрофурана с образованием суспензии борогидрида лития и добавления триметилсилилхлорида и соединения формулы (I).

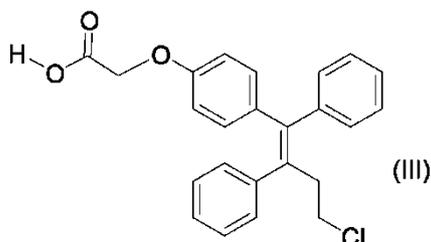
В предпочтительном варианте реакцию проводят в присутствии борана.

В более предпочтительном варианте изобретение относится к способу, в котором R¹ представляет собой метил.

В наиболее предпочтительном варианте изобретение относится к способу, в котором соотношение между соединением, представленным формулой (II)



и общим количеством соединения, представленного указанной формулой (II), и соединения, представленного формулой (III)



составляет $0,95 \leq (II)/((II)+(III)) < 1$.

Эффект изобретения

Применение настоящего изобретения позволяет эффективно получать соединение, представленное формулой (II).

Способы осуществления настоящего изобретения

Термины, используемые в настоящем описании, поясняются ниже.

"Галоген" включает фтор, хлор, бром и йод. Особенно предпочтительными являются фтор и хлор.

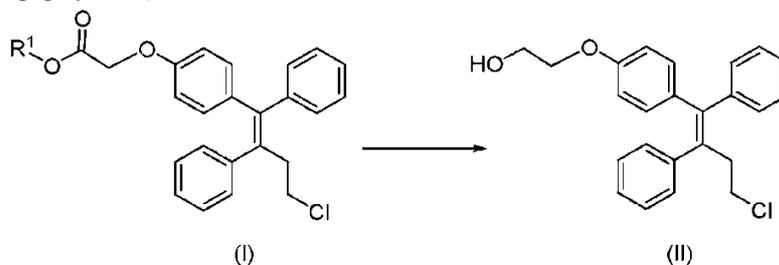
"Алкил" означает неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода. Включены алкилы с 1-4 атомами углерода, алкилы с 1-3 атомами углерода и т.п. В качестве примеров можно упомянуть метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил и т.п.

Метил является предпочтительным в качестве алкила в R¹.

Способ получения согласно настоящему изобретению можно реализовать, например, следующим образом.

Первый способ:

(химическая формула 21)



где R¹ представляет собой незамещенный неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода.

Этот способ включает восстановление соединения, представленного формулой (I), в присутствии борогидрида лития с получением соединения, представленного формулой (II).

Борогидрид лития надлежащим образом подвергают реакции в количестве от 0,3 молярного эквивалента до 5 молярных эквивалентов относительно соединения, представленного формулой (I).

Следует отметить, что "в присутствии борогидрида лития" включает случай добавления борогидрида лития, а также случай образования борогидрида лития в реакционной системе.

Борогидрид лития можно образовать в реакционной системе путем осуществления реакции борогидрида калия или борогидрида натрия с хлоридом лития или бромидом лития.

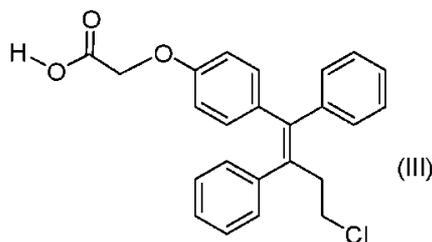
Этот способ обеспечивает возможность получения соединения, представленного формулой (II), с более высоким выходом, чем с помощью способов, описанных в патентных литературных источниках 1 и 3, в которых применяют другие восстановители.

Растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

Температура реакции конкретно не ограничена, но обычно реакцию можно осуществлять при температуре примерно 0-100°C или предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

Время реакции конкретно не ограничено, но обычно составляет от 0,5 до 24 ч или предпочтительно от 1 до 10 ч.

Следует отметить, что авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, представленное формулой (III) (химическая формула 22)



образуется в качестве побочного продукта в вышеуказанном способе. Авторы настоящего изобретения также обнаружили способ подавления образования этого побочного продукта. Он представлен ниже.

В вышеуказанном способе карбоновую кислоту, образующуюся в системе, можно восстанавливать до спирта путем осуществления реакции в присутствии борана.

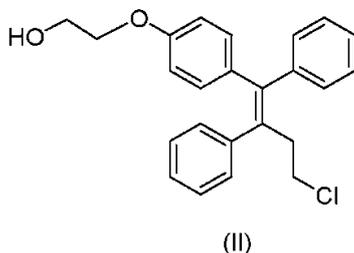
Следует отметить, что "в присутствии борана" включает случай добавления борана и случай образования борана в реакционной системе.

Боран можно образовать путем осуществления реакции борогидрида лития с кислотой Льюиса.

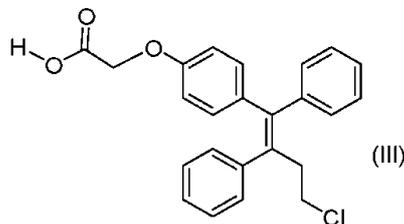
Боран надлежащим образом подвергают реакции в количестве от 0,05 молярного эквивалента до 1 молярного эквивалента относительно соединения, представленного формулой (I). В этом случае предпочтительным является количество от 0,05 молярного эквивалента до 0,3 молярного эквивалента и еще более предпочтительным является количество от 0,05 молярного эквивалента до 0,15 молярного эквивалента.

Примеры кислоты Льюиса включают хлортриметилсилан. Кислоту Льюиса надлежащим образом подвергают реакции в количестве от 0,05 молярного эквивалента до 1 молярного эквивалента относительно соединения, представленного формулой (I). В этом случае предпочтительным является количество от 0,05 молярного эквивалента до 0,3 молярного эквивалента и еще более предпочтительным является количество от 0,05 молярного эквивалента до 0,15 молярного эквивалента.

Соотношение между соединением, представленным формулой (II) (химическая формула 23)



и общим количеством побочных соединений, представленных формулой (III) (химическая формула 24)



можно рассчитать с помощью HPLC-анализа на основании процентов площади (длина волны UV-детектирования: 235 нм) для соединения, представленного формулой (II), и соединений, представленных формулой (III).

Процент площади поверхности представляет площадь поверхности каждого соединения в общей площади поверхности пиков всех соединений в реакционной системе.

В настоящем описании для определения чистоты используют соотношение между соединением, представленным формулой (II), и общим количеством соединений, представленного указанной формулой (II), и соединений, представленных формулой (III). Следует отметить, что вышеуказанное соотношение выражается как $(II)/((II)+(III))$.

При применении способа согласно настоящему изобретению $0,95 \leq (II)/((II)+(III)) < 1$. Предпочтительной является более высокая степень чистоты: $0,99 \leq (II)/((II)+(III)) < 1$.

При условии, что пики соединения (II) и соединения (III) могут быть разделены, градиент конкретно не ограничен, но в качестве примера можно упомянуть способ В, представленный ниже.

"Побочные продукты реакции" включают реакционный раствор и реакционную суспензию, полученные в ходе реакции и после завершения реакции, органический слой и водный слой после отделения жидкости и экстракции, продукты после очистки и т.д.

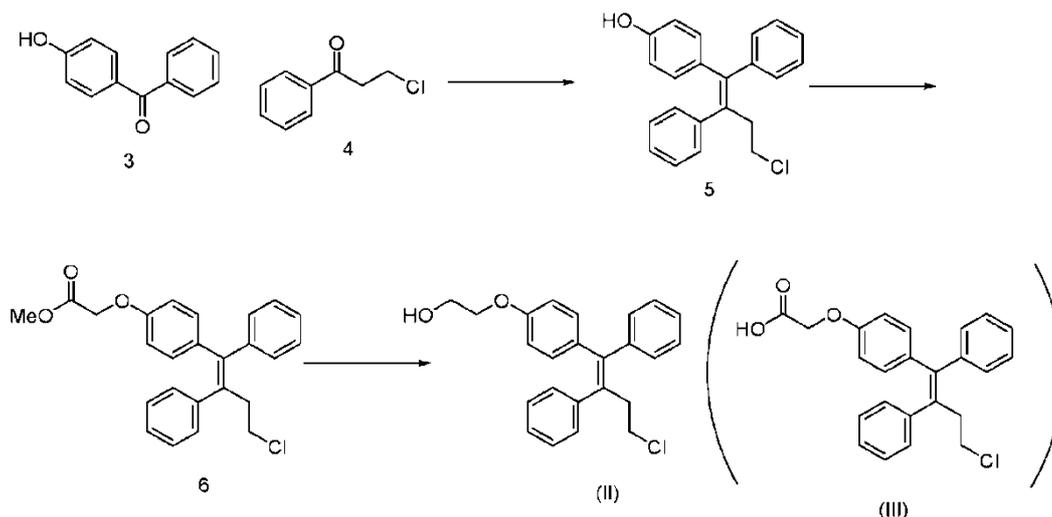
Состав с низким содержанием примесей можно получить путем приготовления состава с применением соединения, представленного формулой (II), полученного с помощью настоящего изобретения.

Примеры "солей" включают натриевую соль, литиевую соль, калиевую соль, кальциевую соль и другие соли неорганических оснований.

Пример 1 варианта осуществления.

Способ получения оспемифена:

(химическая формула 25)



Способ 1-1.

Синтез соединения 5.

В атмосфере азота соединение 3 (2,97 г, 15 ммоль), соединение 4 (2,53 г, 15 ммоль), цинк (3,73 г, 57 ммоль) и хлорид калия (4,25 г, 57 ммоль) суспендировали в 2-метилтетрагидрофуране (15 мл). После снижения давления замену азота повторяли 5 раз. Тетрахлорид титана (3,14 мл, 28,5 ммоль) добавляли в течение 30 мин при 0°, после чего осуществляли перемешивание в течение 20 мин при комнатной температуре и в течение 2 ч при 50°. После того, как смесь оставляли охлаждаться, добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (6,1 г) в воде (16 мл), нерастворимые вещества отфильтровывали и осуществляли экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором столовой соли в воде, а затем высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и отбирали часть (331 мг) полученного остатка (7,18 г). Ее очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения 5 (160 мг, Z:E=5,7:1). К остаточной части добавляли смесь метанол-вода для осаждения твердых веществ, после чего путем отфильтровывания получали соединение 5 в виде неочищенного продукта (4,98 г). Количественное значение: 69,2%, Z:E=5,7:1.

Способ 1-2.

Синтез соединения 5.

В атмосфере азота соединение 3 (14,87 г, 75,0 ммоль), соединение 4 (12,65 г, 75,0 ммоль) и цинк (18,64 г, 285 ммоль) суспендировали в 2-метилтетрагидрофуране (149 мл). После снижения давления замену азота повторяли 5 раз. Тетрахлорид титана (26,48 мг, 140 ммоль) добавляли в течение примерно 2 ч при 0°, после чего осуществляли перемешивание в течение 3 ч при 50°. После того, как смесь оставляли охлаждаться, добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (30,34 г) в воде (80,01 г), нерастворимые вещества отфильтровывали и осуществляли экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали 3 раза водой с получением органического слоя (359,9 г). Этот органический слой разделяли на части и растворитель из одной части (119,69 г) отгоняли. К остатку добавляли метанол и операцию отгонки растворителя при пониженном давлении повторяли 2 раза. Затем добавляли смесь метанол (33 мл)/вода (13,5 мл), твердые вещества осаждали, а затем осуществляли фильтрацию с получением соединения 5 в виде неочищенного продукта (4,599 г). Количественное значение: 46,6%, Z:E=19:1.

Способ 2-1.

Синтез соединения 6.

Соединение 5 в виде неочищенного продукта (4,98 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (25 мл), добавляли метил-2-бромacetат (1,69 мл, 17,9 ммоль) и карбонат калия (3,08 г, 22,31 ммоль) и осуществляли перемешивание в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной жидкости добавляли воду и осуществляли экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором столовой соли в воде, а затем высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при

пониженном давлении с получением соединения 6 в виде неочищенного продукта (6,05 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,92 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,41 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,55 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,80 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,08-7,43 (m, 10H).

Способ 2-2.

Синтез соединения 6.

Соединение 5 (200 мг, 0,597 ммоль, Z:E=20:1) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) с добавлением к нему метил-2-бромацетата (67,8 мкл, 0,717 ммоль) и карбоната калия (99 мг, 0,717 ммоль) и перемешиванием в течение 2 ч при комнатной температуре. К реакционной жидкости добавляли воду и осуществляли экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором столовой соли в воде, а затем высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения 6 (243 мг, колич., Z:E=20:1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,92 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,41 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,55 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,80 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,08-7,43 (m, 10H).

Способ 3-1.

Синтез соединения (II) (оспемифена).

Тetraгидрофуран (2,5 мл) добавляли к хлориду лития (104,2 мг, 2,458 ммоль) и борогидриду калия (132,6 мг, 2,458 ммоль), перемешивая в течение 2,5 ч с образованием суспензии. К суспензии добавляли хлортриметилсилан (31 мкл, 0,245 ммоль) и по каплям при комнатной температуре добавляли соединение 6 (1,00 г, 2,458 ммоль), растворенное в тетрагидрофуране (4,5 мл), перемешивая в течение 3,5 ч.

Реакционную жидкость анализировали с помощью HPLC (способ измерения B).

Соединение (II).

Процент площади при HPLC 98,13%, время удержания 29,4 мин.

Соединение (III).

Процент площади при HPLC 0,03%, время удержания 38,2 мин.

$$\frac{\text{(II)}}{\text{(II)}+\text{(III)}}=0,997$$

К реакционной жидкости добавляли ацетон (724 мкл, 9,832 ммоль) и 1 моль/л хлористоводородной кислоты и осуществляли экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали водой и 5% раствором столовой соли в воде, а затем концентрировали. К концентрированному остатку добавляли метанол и по каплям добавляли воду, чтобы вызвать кристаллизацию. Кристаллы отфильтровывали и промывали 70% смесью метанол-вода с получением соединения (II) (0,82 г, выход 88%).

Способ 3-2.

Синтез соединения (II) (оспемифена).

Соединение (II) получали с применением хлорида лития (1,0 экв.) и борогидрида калия (1,0 экв.) вместо хлорида лития (1,0 экв.), борогидрида калия (1,0 экв.) и хлортриметилсилана (0,1 экв.) в вышеуказанном способе 3-1.

HPLC-анализ реакционной жидкости (способ измерения A).

Соединение (II) - процент площади при HPLC 96,35%, время удержания 20,6 мин.

В остальном способ является таким же, как и вышеописанный способ 3-1. Выход 89,8%.

Способ 3-3.

Синтез соединения (II) (оспемифена).

Соединение (II) получали с применением борогидрида лития (0,6 экв.) вместо хлорида лития (1,0 экв.), борогидрида калия (1,0 экв.) и хлортриметилсилана (0,1 экв.) в вышеуказанном способе 3-1.

HPLC-анализ реакционной жидкости (способ измерения A).

Соединение (II) - процент площади при HPLC 98,27%, время удержания 17,66 мин.

В остальном способ является таким же, как и вышеописанный способ 3-1. Выход: 92,4%.

Способ 3-4.

Синтез соединения (II) (оспемифена).

Соединение (II) получали с применением борогидрида лития (1,0 экв.) и хлорида кальция (0,25 экв.) вместо хлорида лития (1,0 экв.), борогидрида калия (1,0 экв.) и хлортриметилсилана (0,1 экв.) в вышеуказанном способе 3-1.

HPLC-анализ реакционной жидкости (способ измерения A).

Соединение (II) - процент площади при HPLC 96,03%, время удержания 20,48 мин.

В остальном способ является таким же, как и вышеописанный способ 3-1.

Способ 3-5.

Синтез соединения (II) (оспемифена).

Соединение (II) получали с применением борогидрида лития (1,0 экв.) и комплекса боран-THF (0,1 экв.) вместо хлорида лития (1,0 экв.), борогидрида калия (1,0 экв.) и хлортриметилсилана (0,1 экв.) в вышеуказанном способе 3-1.

HPLC-анализ реакционной жидкости (способ измерения B).

Соединение (II).

Процент площади при HPLC 98,62%, время удержания 29,36 мин.

Соединение (III).

Ниже предела обнаружения.

В остальном способ является таким же, как и вышеописанный способ 3-1.

Способ 3-6.

Синтез соединения (II) (оспемифена).

Соединение (II) получали с применением борогидрида лития (1,0 экв.) и хлортриметилсилана (0,1 экв.) вместо хлорида лития (1,0 экв.), борогидрида калия (1,0 экв.) и хлортриметилсилана (0,1 экв.) в вышеуказанном способе 3-1.

HPLC-анализ реакционной жидкости (способ измерения В).

Соединение (II).

Процент площади при HPLC 98,77%, время удержания 29,25 мин.

Соединение (III).

Ниже предела обнаружения.

В остальном способ является таким же, как и вышеописанный способ 3-1.

Способ 3-7.

Синтез соединения (II) (оспемифена).

Соединение (II) получали с применением борогидрида лития (1,0 экв.) вместо хлорида лития (1,0 экв.), борогидрида калия (1,0 экв.) и хлортриметилсилана (0,1 экв.) в вышеуказанном способе 3-1.

HPLC-анализ реакционной жидкости (способ измерения В).

Соединение (II).

Процент площади при HPLC 97,63%, время удержания 29,29 мин.

Соединение (III).

Процент площади при HPLC 0,79%, время удержания 38,03 мин.

$$(II)/(II)+(III)=0,991$$

В остальном способ является таким же, как и вышеописанный способ 3-1.

Измерения по методу HPLC проводили при следующих условиях.

Способ измерения А.

Колонка: Symmetry C18, 5 мкм (3,9×150 мм).

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Длина волны UV-детектирования: 235 нм.

Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: (А)=водный раствор, содержащий 0,03% уксусную кислоту/ацетонитрил=80/20; (В)=ацетонитрил.

Градиент: 40% растворителя (В) поддерживали в течение 31 мин, линейный градиент от 40% до 70% растворителя (В) проводили в течение 2 мин, 70% растворителя (В) поддерживали в течение 16 мин, линейный градиент от 70 до 95% растворителя (В) проводили в течение 3 мин и 95% растворителя (В) поддерживали в течение 10 мин.

Способ измерения В.

Колонка: Symmetry C8, 3,5 мкм (4,6×150 мм).

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Длина волны UV-детектирования: 235 нм.

Температура колонки: 25°C.

Подвижная фаза: (А)=водный раствор, содержащий 0,03% уксусную кислоту/ацетонитрил=80/20; (В)=ацетонитрил

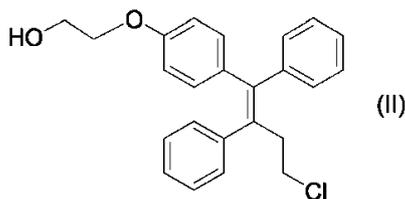
Градиент: 37,5% растворителя (В) поддерживали в течение 10 мин, а линейный градиент от 37,5% до 87,5% растворителя (В) проводили в течение 80 мин.

Промышленная применимость

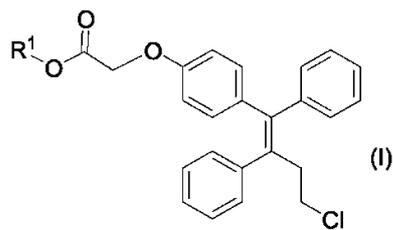
Оспемифен можно эффективно получать с помощью настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения, представленного формулой (II)



включающий стадию восстановления соединения, представленного формулой (I)

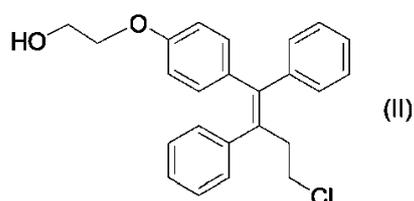


где R¹ представляет собой незамещенный неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, и указанное соединение формулы (I) восстанавливают в присутствии борогидрида лития, тетрагидрофурана и триметилсиллилхлорида, причем способ включает стадии смешивания хлорида лития и борогидрида калия в присутствии тетрагидрофурана с образованием суспензии борогидрида лития и добавления триметилсиллилхлорида и соединения формулы (I).

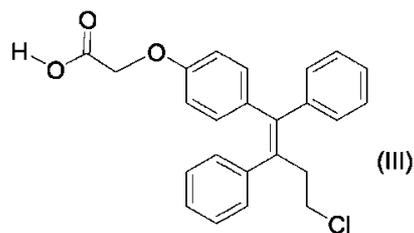
2. Способ получения по п. 1, в котором реакцию проводят в присутствии борана.

3. Способ получения по п. 1, где R¹ представляет собой метил.

4. Способ получения по п. 1, в котором соотношение между соединением, представленным формулой (II)



и общим количеством соединения, представленного указанной формулой (II), и соединения, представленного формулой (III)



составляет $0,95 \leq (II) / ((II) + (III)) < 1$.

