

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490305 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.21

(22) Дата подачи заявки
2022.07.26

(51) Int. Cl. C07D 207/16 (2006.01)
C07C 235/00 (2006.01)
C07D 209/46 (2006.01)
C07D 211/32 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/225,858

(32) 2021.07.26

(33) US

(86) PCT/US2022/038343

(87) WO 2023/009521 2023.02.02

(71) Заявитель:

АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)

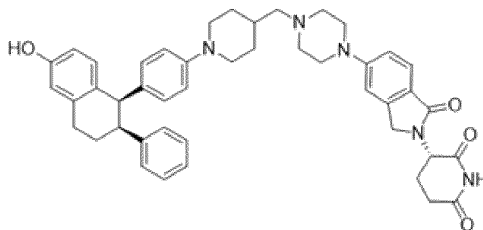
(72) Изобретатель:

Чэнь Чунпинь Херман, Дун Ханьцин
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к получению бифункциональных соединений (например, соединения 1), к промежуточным соединениям для получения указанных соединений и к получению таких промежуточных соединений.



A1

202490305

202490305

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580340EA/025

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество заявки на патент США № 63/225858, поданной 26 июля 2021 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

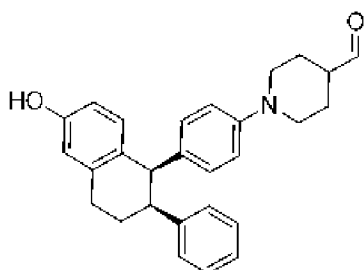
Некоторые бифункциональные соединения могут направленно воздействовать на определенные клеточные белки для их разрушения посредством системы убиквитин-протеасома. Примеры таких химерных соединений для целенаправленного протеолиза (т. е. «деструкторов белка PROTAC®»), которые направленно воздействуют на эстрогеновый рецептор (ER) для убиквитинирования и последующего разрушения, описаны в патенте США № 10647698, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Такие бифункциональные молекулы демонстрируют ряд фармакологических активностей, соответствующих разрушению ER, включая без ограничения лечение или облегчение болезненного состояния, такого как рак (например, рак молочной железы, рак матки, рак яичника, рак предстательной железы, рак эндометрия) или эндометриоз.

В данной области техники существует потребность в обеспечении улучшенных способов получения таких бифункциональных соединений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

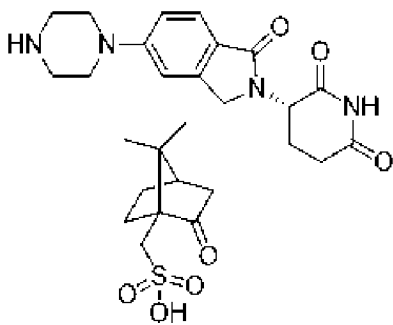
Бифункциональная молекула, представляющая особый интерес, именуется в данном документе **соединением 1**. Настоящее изобретение направлено на: (i) способы получения **соединения 1**, (ii) промежуточные соединения, используемые для получения **соединения 1** (т. е. **промежуточные соединения I-1, I-2, I-2A, I-3, I-3A, I-4, I-5, I-6, I-6A, I-8 и I-9**), и (iii) способы получения таких промежуточных соединений.

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы восстановительного аминирования **промежуточного соединения I-9**:



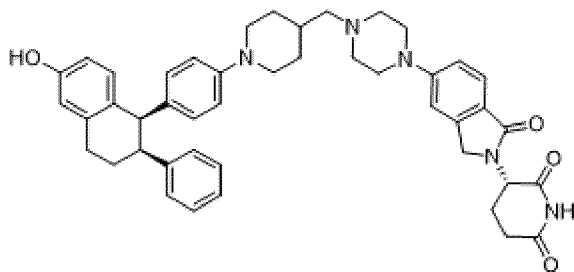
I-9

с солевым **промежуточным соединением I-8**:



I-8

основанием и восстановительным агентом с получением **соединения 1**:



Соединение 1

В некоторых вариантах реализации основание представляет собой аминное основание или карбонатную соль.

В некоторых вариантах реализации основание представляет собой N-метилморфолин, триметиламин, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, N, N-диметиланилин, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат магния.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение основания к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1 и предпочтительно составляет от примерно 1:1 до примерно 2:1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение основания к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет примерно 1,00:1, примерно 1,05:1, примерно 1,10:1, примерно 1,15:1, примерно 1,20:1, примерно 1,25:1, примерно 1,30:1, примерно 1,35:1, примерно 1,40:1, примерно 1,45:1, примерно 1,50:1, примерно 1,55:1, примерно 1,60:1, примерно 1,65:1, примерно 1,70:1, примерно 1,75:1, примерно 1,80:1, примерно 1,85:1, примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1, примерно 2,10:1, примерно 2,15:1, примерно 2,20:1, примерно 2,25:1, примерно 2,30:1, примерно 2,35:1, примерно 2,40:1 или примерно 2,45:1.

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или водород в присутствии катализатора.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение восстановительного агента к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1 и предпочтительно составляет от примерно 1:1 до примерно 2:1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение восстановительного агента к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет примерно 1,00:1, примерно 1,05:1, примерно 1,10:1, примерно 1,15:1, примерно 1,20:1, примерно 1,25:1, примерно 1,30:1, примерно 1,35:1, примерно 1,40:1, примерно 1,45:1, примерно 1,50:1, примерно 1,55:1, примерно 1,60:1, примерно 1,65:1, примерно 1,70:1, примерно 1,75:1, примерно 1,80:1, примерно 1,85:1, примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1 или примерно 2,10:1.

В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой полярный растворитель.

В некоторых вариантах реализации полярный растворитель представляет собой диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон или 2-метилтетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации температура восстановительного аминирования составляет от примерно -30°C до примерно 30°C и предпочтительно составляет от примерно -10°C до примерно 10°C .

В некоторых вариантах реализации температура восстановительного аминирования составляет примерно -30°C , примерно -25°C , примерно -20°C , примерно -15°C , примерно -10°C , примерно -5°C , примерно 0°C , примерно 5°C , примерно 10°C , примерно 15°C , примерно 20°C , примерно 25°C или примерно 30°C .

Некоторые варианты реализации дополнительно включают гашение восстановительного агента водой, спиртом, предпочтительно этанолом, или их комбинацией с получением первого раствора.

Некоторые варианты реализации дополнительно включают получение осадка, содержащего **соединение 1**, при этом второй раствор из спирта и воды, предпочтительно этанола и воды, добавляют в первый раствор с получением осадка, содержащего **соединение 1**.

Некоторые варианты реализации дополнительно включают получение осадка, содержащего **соединение 1**, при этом третий раствор, содержащий воду, спирт, предпочтительно этанол, или их комбинацию, добавляют в первый раствор для гашения восстановительного агента и получения осадка, содержащего **соединение 1**.

В некоторых вариантах реализации температура второго раствора из спирта и воды составляет от примерно 50°C до примерно 90°C , предпочтительно от примерно 60°C до примерно 80°C , когда указанный раствор из спирта и воды добавляют в первый раствор.

В некоторых вариантах реализации температура второго раствора составляет примерно 70°C , когда второй раствор добавляют в первый раствор.

В некоторых вариантах реализации второй раствор характеризуется соотношением спирт:вода, составляющим примерно 1:1 (об./об.).

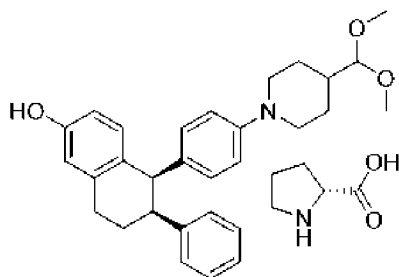
В некоторых вариантах реализации после добавления второго раствора к первому

раствору или третьему раствору полученную суспензию охлаждают до примерно 50 °С, примерно 40 °С, примерно 30 °С, примерно 25 °С, примерно 20°С или примерно 15 °С. Полученную суспензию затем фильтруют и промывают фильтрат водой и спиртом, предпочтительно водой и этанолом.

В некоторых вариантах реализации способ получения **соединения 1** включает очистку **соединения 1**. В некоторых вариантах реализации очистка **соединения 1** включает растворение **соединения 1** в растворе дихлорметана и метанола. В некоторых вариантах реализации отношение дихлорметана к метанолу в указанном растворе составляет от примерно 8:1 (об./об.) до примерно 11:1 (об./об.). В некоторых вариантах реализации отношение дихлорметана к метанолу в указанном растворе составляет от примерно 9:1 (об./об.) до примерно 11:1 (об./об.). В некоторых вариантах реализации отношение дихлорметана к метанолу в растворе составляет примерно 8:1 (об./об.), примерно 8,5:1 (об./об.), примерно 9:1 (об./об.), примерно 9,1:1 (об./об.), примерно 9,2:1 (об./об.), примерно 9,3:1 (об./об.), примерно 9,4:1 (об./об.), примерно 9,5:1 (об./об.), примерно 9,6:1 (об./об.), примерно 9,7:1 (об./об.), примерно 9,8:1 (об./об.), примерно 9,9:1 (об./об.), примерно 10:1 (об./об.), примерно 10,5:1 (об./об.) или примерно 11:1 (об./об.). В некоторых вариантах реализации отношение дихлорметана к метанолу в растворе составляет примерно 9,4:1 (об./об.).

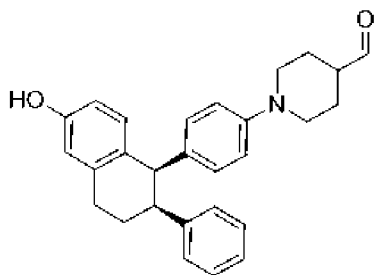
В некоторых вариантах реализации очистка **соединения 1** включает дистилляционную замену раствора дихлорметана/метанола на полярный протонный растворитель. В некоторых вариантах реализации полярный протонный растворитель представляет собой метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол или н-бутанол. В некоторых вариантах реализации полярный протонный растворитель представляет собой н-бутанол.

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы, включающие осуществление реакции **промежуточного соединения I-6**:



I-6

с кислотой в растворителе с получением **промежуточного соединения I-9**:



I-9

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит воду и эфирный растворитель. В некоторых вариантах реализации эфирный растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран или тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

В некоторых вариантах реализации добавка представляет собой антиоксидант, поглотитель радикалов, поглотитель кислорода или агент, связывающий металлы в хелат.

В некоторых вариантах реализации добавка представляет собой дибутилгидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол или этилендиаминтетрауксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает осуществление реакции **промежуточного соединения I-6** с кислотой и необязательной добавкой в растворителе при температуре от примерно 0°C до примерно 40°C и предпочтительно при температуре от примерно 10°C до примерно 30 °C.

В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает добавление водного раствора для регулирования значения pH от примерно pH 7 до примерно pH 8 после осуществления реакции **промежуточного соединения I-6** с кислотой и необязательной добавкой в растворителе. В некоторых вариантах реализации указанный водный раствор представляет собой водный раствор фосфата трикалия.

В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает разделение органического слоя и водного слоя после регулирования pH водным раствором. В некоторых вариантах реализации водный слой экстрагируют эфирным растворителем с получением органического экстракта, который затем концентрируют. В некоторых вариантах реализации эфирный растворитель для экстракции представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации концентрирование органического экстракта проводят под вакуумом при температуре от примерно 20°C до примерно 70 °C. В некоторых вариантах реализации концентрирование органического экстракта проводят под вакуумом при температуре от примерно 35°C до примерно 55 °C.

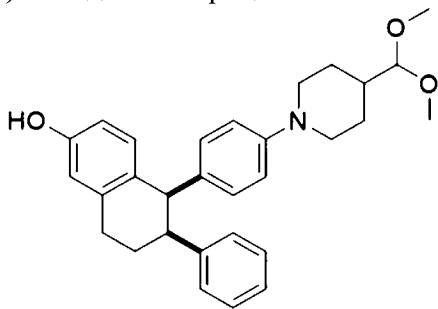
В некоторых вариантах реализации концентрированный органический экстракт

объединяют с диметилацетамидом и повторно концентрируют под вакуумом.

В некоторых вариантах реализации после повторного концентрирования органического экстракта и диметилацетамида под вакуумом молярное соотношение эфирного растворителя и **промежуточного соединения I-9** в повторно концентрированном органическом экстракте составляет примерно 0,1:1 или менее. В некоторых вариантах реализации эфирный растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

В некоторых аспектах в настоящем документе предложены способы, включающие:

(а) объединение рацемического **промежуточного соединения I-5**:



I-5

с добавкой в растворителе с получением первой реакционной смеси;

(b) нагревание первой реакционной смеси до кипения с обратным холодильником с получением четвертого раствора с последующим охлаждением четвертого раствора до температуры от примерно 50°C до примерно 100 °C, и предпочтительно температура составляет от примерно 65°C до примерно 75 °C;

(c) объединение (R)-пролина и воды с получением второго раствора, в котором молярное отношение (R)-пролина к общему количеству **промежуточного соединения I-5** составляет от примерно 0,40:1 до примерно 1,00:1;

(d) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к первому раствору с получением второй реакционной смеси;

(e) добавление первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси;

(f) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

(g) добавление второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, в четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси; и

(h) добавление оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси, содержащей **промежуточное соединение I-6**.

В некоторых вариантах реализации первая реакционная смесь содержит смесь спиртовых и эфирных растворителей. В некоторых вариантах реализации первая реакционная смесь содержит смесь 2-пропанола и 2-метилтетрагидрофурана.

В некоторых вариантах реализации агент, вызывающий зародышеобразование, представляет собой промотор кристаллизации, предпочтительно промотор кристаллизации представляет собой затравочный кристалл, содержащий **промежуточное соединение I-6**.

В некоторых вариантах реализации молярное соотношение общего количества промотора кристаллизации и **промежуточного соединения I-5** составляет от примерно 0,0001:1 до примерно 0,01:1, и предпочтительно указанное молярное соотношение составляет от примерно 0,0005:1 до примерно 0,005:1.

В некоторых вариантах реализации молярное соотношение общего количества промотора кристаллизации и **промежуточного соединения I-5** составляет примерно 0,0008:1, примерно 0,0009:1, примерно 0,0010:1, примерно 0,0011:1, примерно 0,0012:1, примерно 0,0013:1, примерно 0,0014:1, примерно 0,0015:1, примерно 0,0016:1, примерно 0,0017:1 или примерно 0,0018:1.

В некоторых вариантах реализации первое количество агента, вызывающего зародышеобразование, приблизительно равно второму количеству агента, вызывающего зародышеобразование. В некоторых вариантах реализации первое количество промотора кристаллизации приблизительно равно второму количеству промотора кристаллизации.

В некоторых вариантах реализации молярное соотношение первого количества промотора кристаллизации и **промежуточного соединения I-5** составляет примерно 0,0008:1, примерно 0,0009:1, примерно 0,0010:1, примерно 0,0011:1, примерно 0,0012:1, примерно 0,0013:1, примерно 0,0014:1, примерно 0,0015:1, примерно 0,0016:1, примерно 0,0017:1 или примерно 0,0018:1. В некоторых вариантах реализации молярное соотношение второго количества промотора кристаллизации и **промежуточного соединения I-5** составляет примерно 0,0008:1, примерно 0,0009:1, примерно 0,0010:1, примерно 0,0011:1, примерно 0,0012:1, примерно 0,0013:1, примерно 0,0014:1, примерно 0,0015:1, примерно 0,0016:1, примерно 0,0017:1 или примерно 0,0018:1.

В некоторых вариантах реализации добавка представляет собой антиоксидант, поглотитель радикалов, поглотитель кислорода или агент, связывающий металлы в хелат.

В некоторых вариантах реализации добавка представляет собой дибутилгидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол или этилендиаминтетрауксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в предложенном способе, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**, используемого в предложенном способе, составляет от примерно 0,40:1 до примерно 0,90:1, предпочтительно от примерно 0,50:1 до примерно 0,75:1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в предложенном способе, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**, используемого в предложенном способе, составляет примерно 0,50:1, примерно 0,51:1, примерно 0,52:1, примерно 0,53:1, примерно 0,54:1, примерно 0,55:1, примерно 0,56:1, примерно 0,57:1, примерно 0,58:1, примерно 0,59:1, примерно 0,60:1,

примерно 0,61:1, примерно 0,62:1, примерно 0,63:1, примерно 0,64:1, примерно 0,65:1, примерно 0,66:1, примерно 0,67:1, примерно 0,68:1, примерно 0,69:1 или примерно 0,70:1.

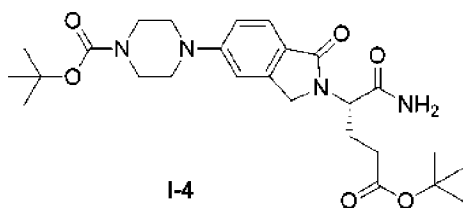
В некоторых вариантах реализации после завершения реакции с получением **промежуточного соединения I-6**, завершённую реакцию охлаждают от температуры, составляющей от примерно 50°C до примерно 100 °С, предпочтительно от примерно 65°C до примерно 75 °С, до температуры, составляющей примерно 25 °С, с постоянной скоростью в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 15 минут, по меньшей мере примерно 30 минут, по меньшей мере примерно 60 минут, по меньшей мере примерно 2 часа, по меньшей мере примерно 3 часа, по меньшей мере примерно 4 часа, по меньшей мере примерно 5 часов, по меньшей мере примерно 6 часов, по меньшей мере примерно 7 часов, по меньшей мере примерно 8 часов, по меньшей мере примерно 9 часов, по меньшей мере примерно 10 часов, по меньшей мере примерно 11 часов или по меньшей мере примерно 12 часов.

В некоторых вариантах реализации после завершения охлаждения завершённой реакции **промежуточное соединение I-6** выделяют путем фильтрования, промывают растворителем и высушивают.

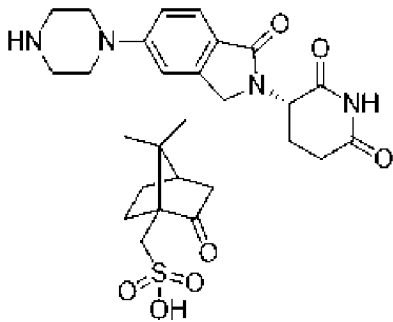
В некоторых вариантах реализации растворитель, используемый для промывания **промежуточного соединения I-6**, представляет собой 2-пропанол.

В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-6** сушат под вакуумом при температуре от примерно 30°C до примерно 60 °С. В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-6** сушат под вакуумом при температуре от примерно 40°C до примерно 50 °С.

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы, включающие получение смеси, содержащей **промежуточное соединение I-4**:



и камфорсульфоновую кислоту в растворителе с получением солевого **промежуточного соединения I-8**:



I-8

и одного или более побочных продуктов.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** в реакционной смеси составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1, предпочтительно от примерно 1,5:1 до примерно 2,5:1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** в реакционной смеси составляет примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1, примерно 2,10:1, примерно 2,15:1, примерно 2,20:1, примерно 2,25:1, примерно 2,30:1 или примерно 2,35:1.

В некоторых вариантах реализации камфорсульфовая кислота представляет собой (+)-камфорсульфовую кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил, диметилформамид или их смесь.

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил и диметилформамид в соотношении от примерно 1:1 (об./об.) до примерно 8:1 (об./об.), предпочтительно в соотношении от примерно 2:1 (об./об.) до примерно 6:1 (об./об.).

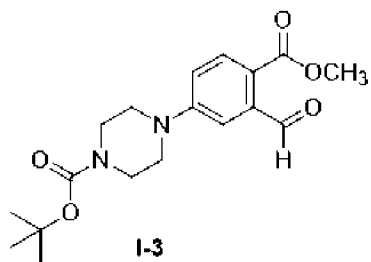
В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает нагревание **промежуточного соединения I-4** и камфорсульфоновой кислоты в растворителе при температуре от примерно 70°C до примерно 100 °С, предпочтительно температура составляет от примерно 85°C до примерно 100 °С.

В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает нагревание **промежуточного соединения I-4** и камфорсульфоновой кислоты в растворителе при температуре примерно 90 °С, примерно 95°C или примерно 100 °С.

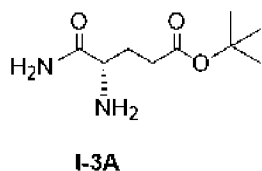
В некоторых вариантах реализации растворитель и один или более побочных продуктов реакции удаляют азеотропно.

В некоторых вариантах реализации один или более побочных продуктов реакции, которые азеотропно удаляют из реакционной смеси, содержат воду и трет-бутанол.

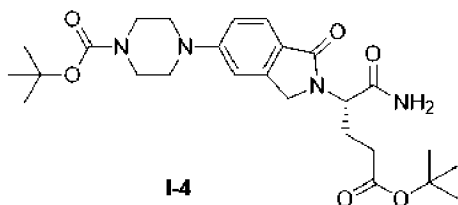
В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы, включающие осуществление реакции **промежуточного соединения I-3**:



с промежуточным соединением I-3A:



в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением промежуточного соединения I-4:



В некоторых вариантах реализации растворитель содержит спирт, предпочтительно растворитель содержит метанол.

В некоторых вариантах реализации растворитель дополнительно содержит кислоту, предпочтительно кислота представляет собой уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает добавление восстановительного агента в виде раствора в метаноле.

В некоторых вариантах реализации перед началом добавления раствора восстановительного агента предложенный способ включает охлаждение **промежуточного соединения I-3, промежуточного соединения 3A** и растворителя до температуры от примерно 0°C до примерно 30 °C, предпочтительно предложенный способ включает охлаждение **промежуточного соединения I-3, промежуточного соединения 3A** и растворителя до температуры от примерно 0°C до примерно 10 °C. В некоторых вариантах реализации температуру реакционной смеси предпочтительно поддерживают при указанной температуре на протяжении всего добавления раствора восстановительного агента.

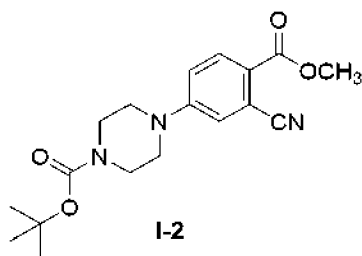
В некоторых вариантах реализации после добавления раствора восстановительного агента предложенный способ дополнительно включает повышение температуры **промежуточного соединения I-3, промежуточного соединения 3A**, восстановительного агента до температуры от 15°C до примерно 35 °C. В некоторых вариантах реализации

предложенный способ дополнительно включает повышение температуры **промежуточного соединения I-3**, **промежуточного соединения 3A**, восстановительного агента предпочтительно до температуры от примерно 20°C до примерно 30 °C.

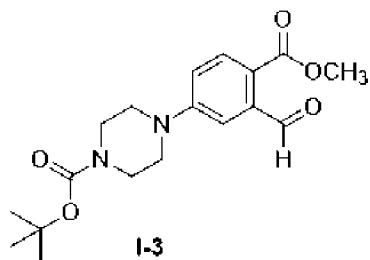
В некоторых вариантах реализации восстановительный агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или водород в присутствии катализатора.

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент представляет собой цианоборгидрид натрия.

В некоторых аспектах в настоящем документе предложены способы, включающие осуществление реакции **промежуточного соединения I-2**:



с восстановительным агентом в растворителе с последующим нагреванием реакционной смеси с получением **промежуточного соединения I-3**:



В некоторых вариантах реализации растворитель содержит воду, кислоту, пиридин или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации растворитель содержит воду, кислоту, 2,6-лутидин или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой пропионовую кислоту или уксусную кислоту. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой пропионовую кислоту. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой уксусную кислоту.

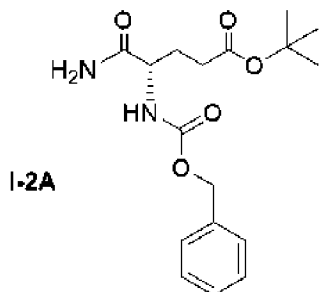
В некоторых вариантах реализации восстановительный агент представляет собой никель Ренея.

В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает поддержание температуры **промежуточного соединения 2**, восстановительного агента и растворителя на уровне от примерно 15°C до примерно 30 °C, предпочтительно температуру поддерживают на уровне от примерно 20°C до примерно 30 °C.

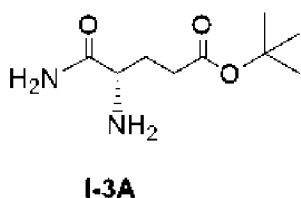
В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает нагревание **промежуточного соединения 2**, восстановительного агента и

растворителя до температуры от примерно 40 °С до примерно 70 °С. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает нагревание **промежуточного соединения 2**, восстановительного агента и растворителя до температуры от примерно 50 °С до примерно 60 °С.

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы, включающие осуществление реакции **промежуточного соединения I-2A**:



источника водорода и необязательно катализатора в растворителе с получением **промежуточного соединения I-3A**:



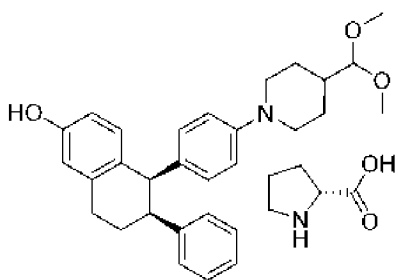
В некоторых вариантах реализации катализатор содержит переходный металл. В некоторых вариантах реализации переходный металл представляет собой палладий, родий, рутений, иридий или медь.

В некоторых вариантах реализации катализатор представляет собой Pd(OH)₂.

В некоторых вариантах реализации источник водорода представляет собой газообразный водород.

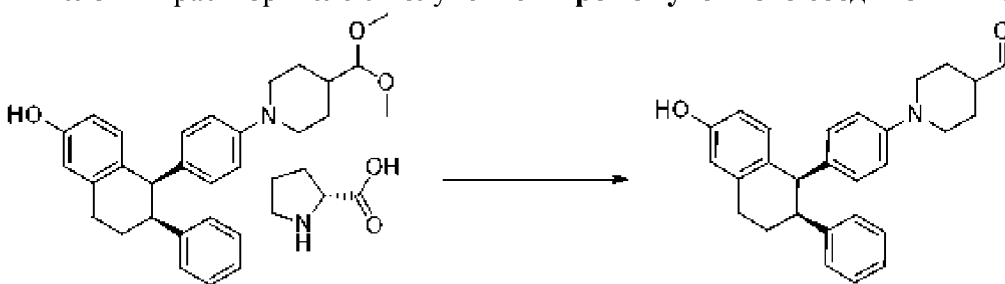
В некоторых вариантах реализации давление газообразного водорода поддерживают на уровне от примерно 0,5 МПа до примерно 1,5 МПа, предпочтительно давление газообразного водорода поддерживают на уровне от примерно 0,75 МПа до примерно 1,25 МПа.

В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-9** получают способом, включающим смешивание **промежуточного соединения I-6**:



I-6

и кислоты в растворителе с получением **промежуточного соединения I-9**:

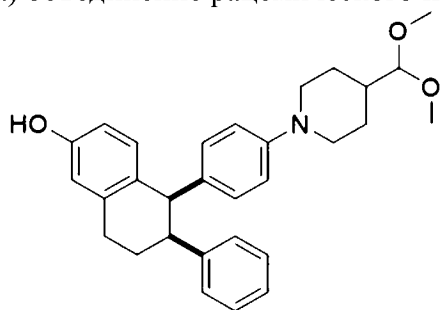


I-6

I-9

В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-6** получают способом, включающим:

(а) объединение рацемического **промежуточного соединения I-5**:



I-5

с добавкой в растворителе с получением первой реакционной смеси;

(b) нагревание первой реакционной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора с последующим охлаждением первого раствора до температуры от примерно 50°C до примерно 100 °С, предпочтительно от примерно 65°C до примерно 75 °С;

(с) объединение (R)-пролина и воды с получением второго раствора, в котором молярное отношение (R)-пролина к общему количеству **промежуточного соединения I-5** составляет от примерно 0,40:1 до примерно 1,00:1;

(d) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к

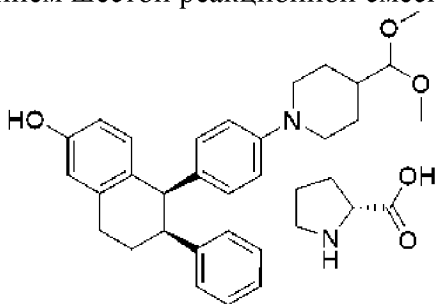
первому раствору с получением второй реакционной смеси;

(e) добавления первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси;

(f) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

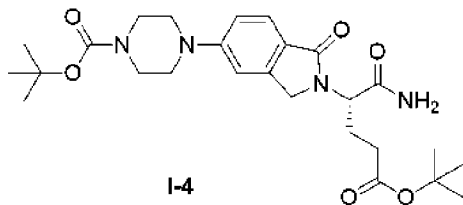
(g) добавления второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, в четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси; и

(h) добавление оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси с получением **промежуточного соединения I-6**:



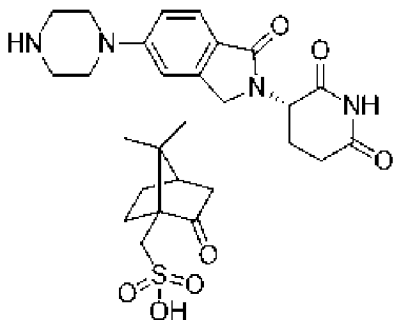
I-6

В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-8** получают способом, включающим осуществление реакции **промежуточного соединения I-4**:



I-4

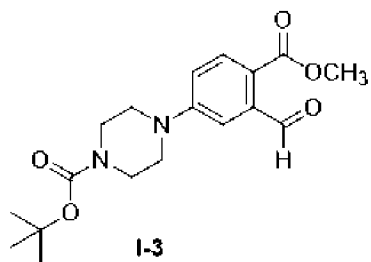
и камфорсульфоновой кислоты в растворителе с получением **промежуточного соединения I-8**:



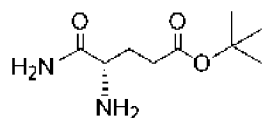
I-8

и одного или более побочных продуктов.

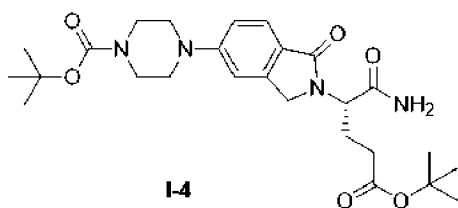
В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-4** получают способом, включающим осуществление реакции **промежуточного соединения I-3**:



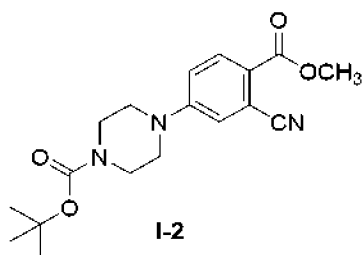
с **промежуточным соединением I-3A**:



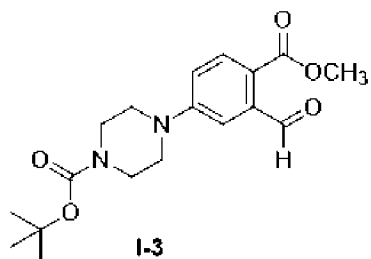
в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением **промежуточного соединения I-4**:



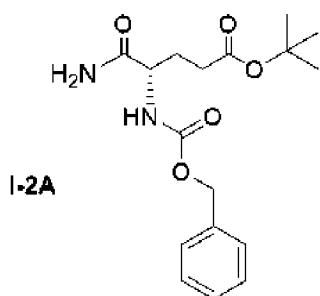
В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-3** получают способом, включающим осуществление реакции **промежуточного соединения I-2**:



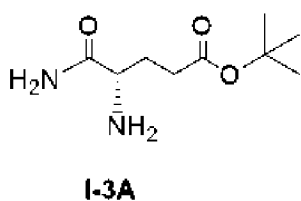
и восстановительного агента в растворителе с получением **промежуточного соединения I-3**:



В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-3A** получают способом, включающим осуществление реакции **промежуточного соединения I-2A**:

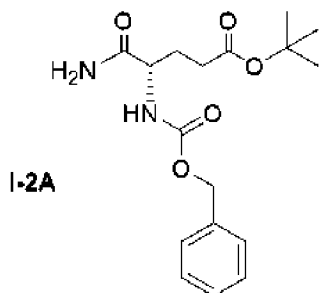


источника водорода и необязательно катализатора в растворителе с получением **промежуточного соединения I-3A**:

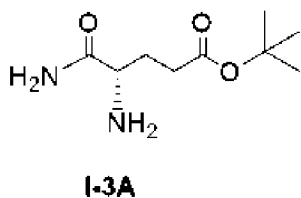


В некоторых аспектах в настоящем документе предложены способы, включающие:

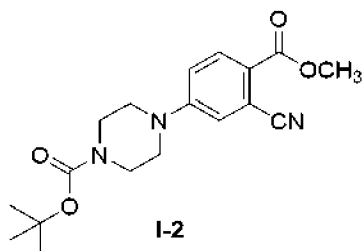
(a) осуществление реакции **промежуточного соединения I-2A**:



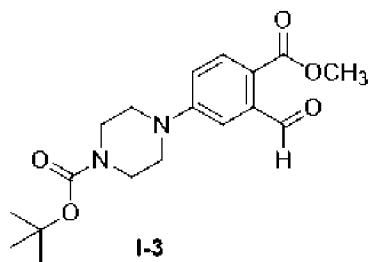
источника водорода и необязательно катализатора в растворителе с получением **промежуточного соединения I-3A**:



(b) восстановление **промежуточного соединения I-2**:

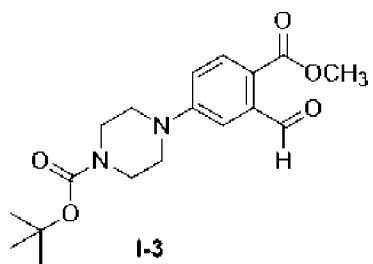


в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением **промежуточного соединения I-3:**

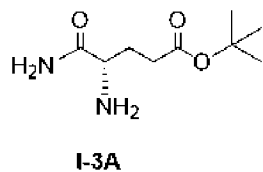


;

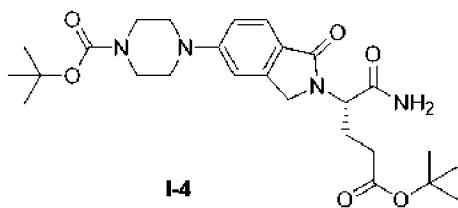
(с) осуществление реакции **промежуточного соединения I-3:**



с промежуточным соединением I-3A:

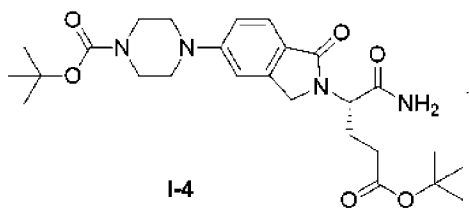


в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением **промежуточного соединения I-4:**

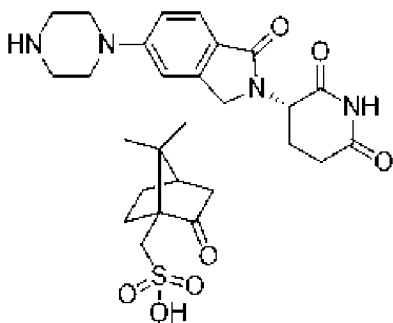


;

(d) осуществление реакции **промежуточного соединения I-4:**



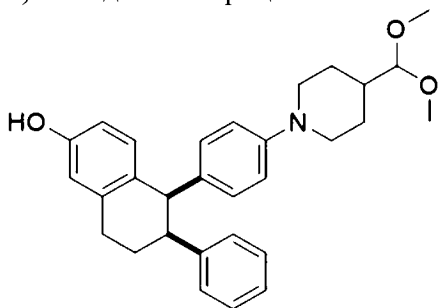
и камфорсульфоновой кислоты в растворителе с получением **солевого промежуточного соединения I-8:**



I-8

и одного или более побочных продуктов;

(e1) объединение рацемического **промежуточного соединения I-5**:



I-5

с добавкой в растворителе с получением первой реакционной смеси;

(e2) нагревание первой реакционной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора с последующим охлаждением первого раствора до температуры от примерно 50°C до примерно 100 °С;

(e3) объединение (R)-пролина и воды с получением второго раствора, в котором молярное отношение (R)-пролина к общему количеству **промежуточного соединения I-5** составляет от примерно 0,40:1 до примерно 1,00:1;

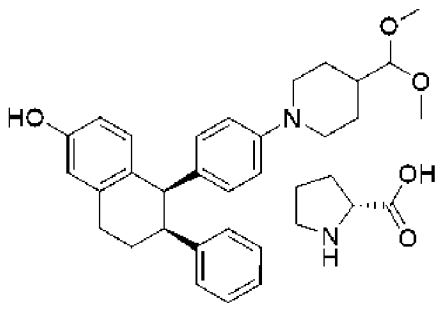
(e4) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему второго раствора к первому раствору с получением второй реакционной смеси;

(e5) добавление первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси;

(e6) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

(e7) добавление второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, в четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси; и

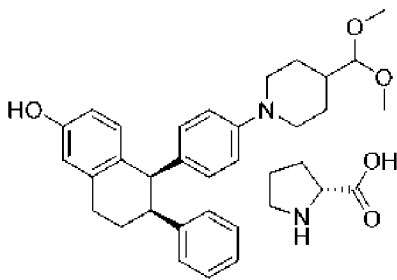
(e8) добавление оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси с получением **промежуточного соединения I-6**:



I-6

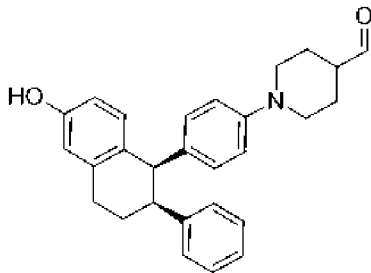
;

(h) осуществление реакции **промежуточного соединения I-6:**



I-6

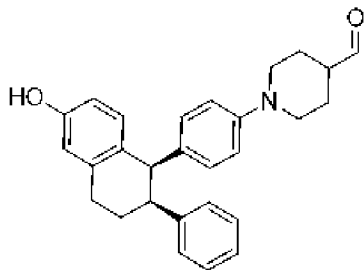
с кислотой с получением **промежуточного соединения I-9:**



I-9

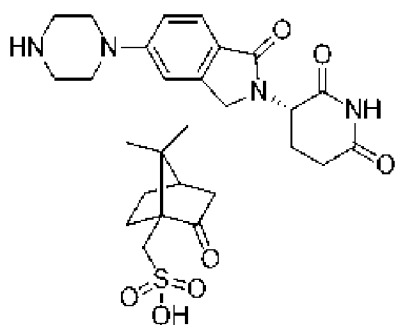
;

(i) восстановительное аминирование **промежуточного соединения I-9:**



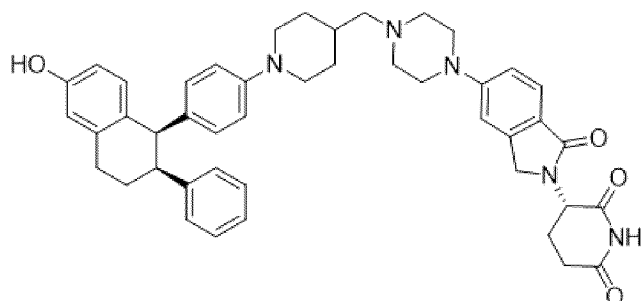
I-9

с солевым промежуточным соединением I-8:



I-8

в присутствии основания и восстановительного агента с получением соединения 1:

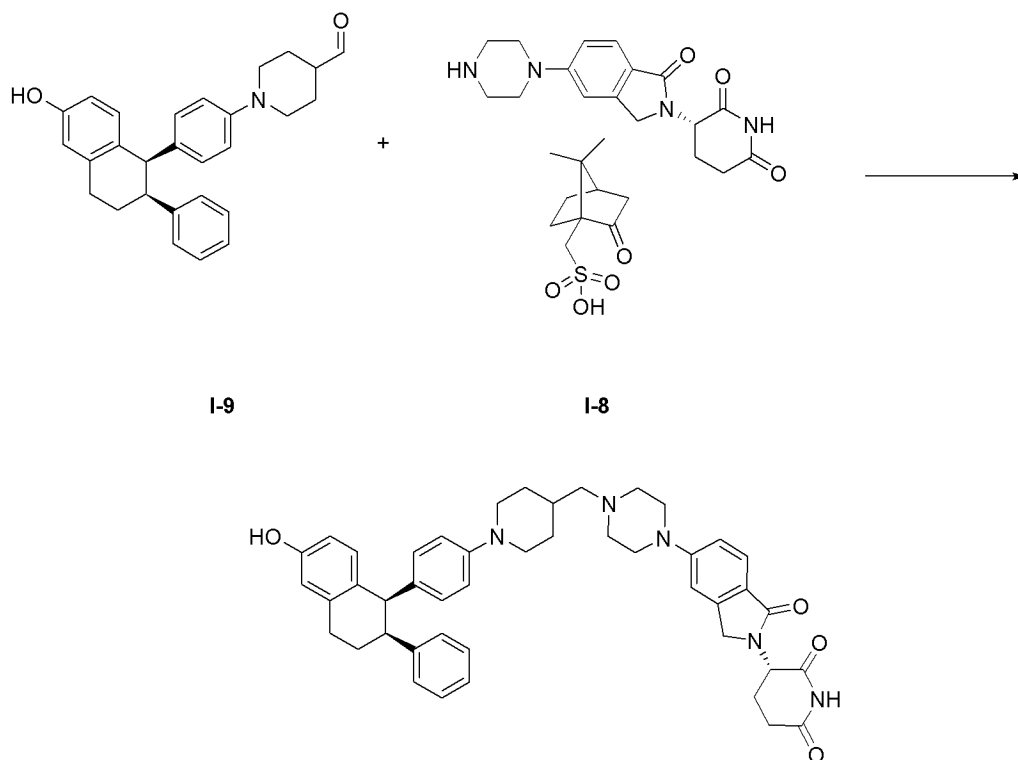


Соединение 1

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам получения **соединения 1**.

В некоторых вариантах реализации способы получения **соединения 1** включают получение смеси, содержащей **промежуточное соединение I-9**, солевое **промежуточное соединение I-8**, основание и восстановительный агент для восстановительного аминирования **промежуточного соединения I-9** с солевым **промежуточным соединением I-8**, с получением **соединения 1**:



В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой аминное основание или карбонатную соль.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой аминное основание.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой N-метилморфолин.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой триметиламин.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой триэтиламин.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой N, N-диизопропилэтиламин.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой N, N-диметиланилин.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой карбонатную соль.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат магния.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой карбонат лития.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой карбонат натрия.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой карбонат калия.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой карбонат магния.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, представляет собой N-метилморфолин, триметиламин, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, N, N-диметиланилин, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат магния.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, присутствует в соотношении основания и солевого **промежуточного соединения I-8** в реакционной смеси, составляющем от примерно 1:1 до примерно 3:1, предпочтительно от примерно 1:1 до примерно 2:1.

В некоторых вариантах реализации основание, используемое в способах получения **соединения 1**, присутствует в молярном соотношении основания и солевого **промежуточного соединения I-8** в реакционной смеси, составляющем примерно 1,00:1, примерно 1,05:1, примерно 1,10:1, примерно 1,15:1, примерно 1,20:1, примерно 1,25:1, примерно 1,30:1, примерно 1,35:1, примерно 1,40:1, примерно 1,45:1, примерно 1,50:1, примерно 1,55:1, примерно 1,60:1, примерно 1,65:1, примерно 1,70:1, примерно 1,75:1, примерно 1,80:1, примерно 1,85:1, примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1, примерно 2,10:1, примерно 2,15:1, примерно 2,20:1, примерно 2,25:1, примерно 2,30:1, примерно 2,35:1, примерно 2,40:1 или примерно 2,45:1.

В некоторых вариантах реализации процесс осуществления способов получения **соединения 1** включает получение смеси, содержащей восстановительный агент.

В некоторых вариантах реализации процесс осуществления способов получения **соединения 1** включает получение смеси, содержащей восстановительный агент, при этом восстановительный агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или водород в присутствии катализатора.

В некоторых вариантах реализации процесс осуществления способов получения **соединения 1** включает получение смеси, содержащей восстановительный агент, при этом восстановительный агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

В некоторых вариантах реализации способы получения **соединения 1** включают получение смеси, содержащей восстановительный агент, при этом восстановительный агент представляет собой боргидрид натрия.

В некоторых вариантах реализации способы получения **соединения 1** включают получение смеси, содержащей восстановительный агент, при этом восстановительный агент представляет собой цианоборгидрид натрия.

В некоторых вариантах реализации способы получения **соединения 1** включают получение смеси, содержащей восстановительный агент, при этом восстановительный

агент представляет собой водород в присутствии катализатора.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь, используемая для получения **соединения 1**, характеризуется молярным отношением восстановительного агента к солевому **промежуточному соединению I-8**, при этом восстановительный агент присутствует в молярном отношении восстановительного агента к солевому **промежуточному соединению I-8** в реакционной смеси, составляющем от примерно 1:1 до примерно 3:1, предпочтительно от примерно 1:1 до примерно 2:1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение восстановительного агента к солевому **промежуточному соединению I-8** в реакционной смеси составляет примерно 1,00:1, примерно 1,05:1, примерно 1,10:1, примерно 1,15:1, примерно 1,20:1, примерно 1,25:1, примерно 1,30:1, примерно 1,35:1, примерно 1,40:1, примерно 1,45:1, примерно 1,50:1, примерно 1,55:1, примерно 1,60:1, примерно 1,65:1, примерно 1,70:1, примерно 1,75:1, примерно 1,80:1, примерно 1,85:1, примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1 или примерно 2,10:1.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** проводят в полярном растворителе.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** проводят в полярном растворителе, при этом полярный растворитель представляет собой диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон или 2-метилтетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** проводят в полярном растворителе, при этом полярный растворитель представляет собой диметилацетамид.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** проводят в полярном растворителе, при этом полярный растворитель представляет собой N-метил-2-пирролидон.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** проводят в полярном растворителе, при этом полярный растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** проводят при температуре от примерно -30°C до примерно 30°C , предпочтительно от примерно -10°C до примерно 10°C .

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** проводят при температуре примерно -30°C , примерно -25°C , примерно -20°C , примерно -15°C , примерно -10°C , примерно -5°C , примерно 0°C , примерно 5°C , примерно 10°C , примерно 15°C , примерно 20°C , примерно 25°C или примерно 30°C .

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят после завершения реакции восстановительного аминирования, при этом реакционную смесь гасят путем объединения реакционной смеси с водой.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят после завершения реакции восстановительного аминирования, при этом реакционную смесь

гасят путем объединения реакционной смеси со спиртом.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят после завершения реакции восстановительного аминирования, при этом реакционную смесь гасят путем объединения реакционной смеси с водой и спиртом.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят после завершения реакции восстановительного аминирования, при этом реакционную смесь гасят путем объединения реакционной смеси с C₁-C₆ спиртом.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят после завершения реакции восстановительного аминирования, при этом реакционную смесь гасят путем объединения реакционной смеси с этанолом.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят и затем объединяют гашеную реакционную смесь с раствором спирта и воды с получением осадка, содержащего **соединение 1**.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят и затем объединяют гашеную реакционную смесь с раствором этанола и воды с получением осадка, содержащего **соединение 1**.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят и затем объединяют гашеную реакционную смесь с раствором спирта и воды с получением осадка, содержащего **соединение 1**, при этом температура раствора спирта и воды составляет от примерно 50 °С до примерно 90 °С, предпочтительно от примерно 60 °С до примерно 80 °С, когда раствор спирта и воды объединяют с гашеной реакционной смесью. В некоторых вариантах реализации спирт представляет собой этанол.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **соединения 1** гасят и затем объединяют гашеную реакционную смесь с раствором спирта и воды с получением осадка, содержащего **соединение 1**, при этом температура раствора спирта и воды составляет примерно 50 °С, примерно 55 °С, примерно 60 °С, примерно 70 °С, примерно 75 °С или примерно 80 °С, когда раствор спирта и воды объединяют с гашеной реакционной смесью. В некоторых вариантах реализации спирт представляет собой этанол.

В некоторых вариантах реализации реакционную смесь, обеспечивающую получение **соединения 1**, гасят и затем объединяют гашеную реакционную смесь с раствором спирта и воды, при этом раствор спирта и воды, добавляемый в гашеную реакционную смесь, имеет соотношение спирт:вода, составляющее примерно 1:100, примерно 1:50, примерно 1:10, примерно 1:9, примерно 1:8, примерно 1:7, примерно 1:6, примерно 1:5, примерно 1:4, примерно 1:3, примерно 1:2, примерно 1:1, примерно 2:1, примерно 3:1, примерно 4:1, примерно 5:1, примерно 6:1, примерно 7:1, примерно 8:1, примерно 9:1, примерно 10:1, примерно 50:1 или примерно 100:1 (об./об.).

В некоторых вариантах реализации процесс получения **соединения 1** гасят и затем объединяют гашеную реакционную смесь с раствором спирта и воды, имеющим соотношение спирт:вода примерно 1:1 (об./об.).

В некоторых вариантах реализации процесс получения **соединения 1** включает охлаждение осадка, который образуется после объединения гашеной реакционной смеси с раствором спирта и воды.

В некоторых вариантах реализации осадок, полученный в процессе получения **соединения 1**, охлаждают до примерно 50 °С, примерно 45 °С, примерно 40 °С, примерно 35 °С, примерно 30 °С, примерно 25 °С, примерно 20°С или примерно 15 °С.

В некоторых вариантах реализации осадок, полученный в процессе получения **соединения 1**, фильтруют.

В некоторых вариантах реализации осадок, полученный в процессе получения **соединения 1**, фильтруют и промывают фильтрат водой и спиртом. В некоторых вариантах реализации спирт, используемый для промывания фильтрата, представляет собой этанол.

В некоторых вариантах реализации соотношение спирт:вода, используемое для промывания фильтрата, является таким же, как соотношение спирт:вода, добавляемое в гашеную реакционную смесь.

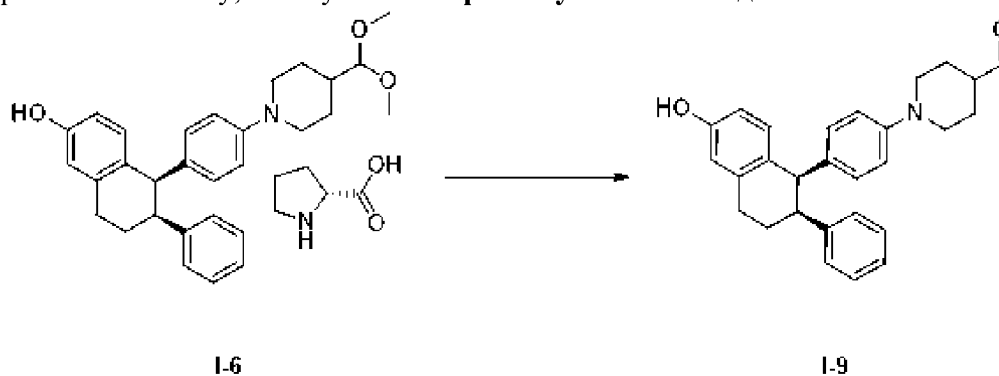
В некоторых вариантах реализации соотношение спирт:вода, используемое для промывания фильтрата, является отличным от соотношения спирт:вода, добавляемого в гашеную реакционную смесь.

В некоторых вариантах реализации соотношение спирт:вода, используемое для промывания фильтрата, составляет примерно 1:100, примерно 1:50, примерно 1:10, примерно 1:9, примерно 1:8, примерно 1:7, примерно 1:6, примерно 1:5, примерно 1:4, примерно 1:3, примерно 1:2, примерно 1:1, примерно 2:1, примерно 3:1, примерно 4:1, примерно 5:1, примерно 6:1, примерно 7:1, примерно 8:1, примерно 9:1, примерно 10:1, примерно 50:1 или примерно 100:1 (об.:об.).

Промежуточное соединение I-9

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы получения **промежуточного соединения I-9**.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-9** включают получение смеси, содержащей **промежуточное соединение I-6**, растворитель и кислоту, с получением **промежуточного соединения I-9**:



В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-9** содержит растворитель, при этом растворитель в

реакционной смеси содержит воду и эфирный растворитель.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-9** содержит растворитель, при этом растворитель в реакционной смеси содержит воду и 2-метилтетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-9** содержит растворитель, при этом растворитель в реакционной смеси содержит воду и тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации кислота, используемая в способах получения **промежуточного соединения I-9**, представляет собой сильную кислоту.

В некоторых вариантах реализации кислота, используемая в способах получения **промежуточного соединения I-9**, представляет собой слабую кислоту.

В некоторых вариантах реализации кислота, используемая в способах получения **промежуточного соединения I-9**, представляет собой HCl.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой антиоксидант, поглотитель радикалов, поглотитель кислорода или агент, связывающий металлы в хелат.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой антиоксидант.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой поглотитель радикалов.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой поглотитель кислорода.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой агент, связывающий металлы в хелат.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой дибутилгидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол или этилендиаминтетрауксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой дибутилгидрокситолуол.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой аскорбиновую кислоту.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения

промежуточного соединения I-9 дополнительно содержит добавку, которая представляет собой альфа-токоферол.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** дополнительно содержит добавку, которая представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** находится при температуре от примерно 0°C до примерно 40 °C, предпочтительно от примерно 10°C до примерно 30 °C.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способе получения **промежуточного соединения I-9** находится при температуре примерно 0 °C, примерно 5 °C, примерно 10 °C, примерно 15 °C, примерно 20 °C, примерно 25 °C, примерно 30 °C, примерно 35°C или примерно 40, или в любых диапазонах между любыми двумя из вышеупомянутых температур.

В некоторых вариантах реализации pH реакционной смеси в способе получения **промежуточного соединения I-9** регулируют после завершения реакции.

В некоторых вариантах реализации pH реакционной смеси в способе получения **промежуточного соединения I-9** регулируют после завершения реакции до значения от примерно 7 до примерно 8.

В некоторых вариантах реализации pH реакционной смеси в способе получения **промежуточного соединения I-9** регулируют после завершения реакции до значения от примерно 7 до примерно 8 с помощью водного раствора фосфата трикалия.

В некоторых вариантах реализации pH реакционной смеси в способе получения **промежуточного соединения I-9** регулируют после завершения реакции до примерно 7, примерно 7,1, примерно 7,2, примерно 7,3, примерно 7,4, примерно 7,5, примерно 7,6, примерно 7,7, примерно 7,8, примерно 7,9 или примерно 8.

В некоторых вариантах реализации для доведения реакционной смеси до приемлемого значения pH (как правило, диапазона значений pH от примерно 5,0 до примерно 9,0, от примерно 5,5 до примерно 8,5, в частности от примерно 6,0 до примерно 8,5, от примерно 7,0 до примерно 8,5, от примерно 7,2 до примерно 7,7, от примерно 7,1 до примерно 7,9 или от примерно 7,5 до примерно 8,0) можно использовать агент, модифицирующий значение pH. Агент, модифицирующий значение pH, может представлять собой минеральную кислоту или основание, которое является гидроксидом металла, выбранные из группы гидроксида калия, гидроксида натрия и хлористоводородной кислоты и их смесей, и предпочтительно гидроксида натрия и/или хлористоводородной кислоты. Для доведения смеси до требуемого приемлемого значения или диапазона pH можно добавлять кислотные и/или основные агенты, модифицирующие значение pH. Для стабилизации pH можно использовать буферный агент. В случае его использования буфер может представлять собой любой подходящий буфер. Буфер может быть выбран из группы, состоящей из фосфатного буфера (такого как дигидрофосфат натрия и гидрофосфат динатрия), боратного буфера (такого как борная кислота или ее

соли, включая тетраборат натрия), цитратного буфера (такого как лимонная кислота или ее соли, включая цитрат натрия), ϵ -аминокапроновой кислоты и их смесей.

В некоторых вариантах реализации регулируют pH завершенной реакции в способе получения **промежуточного соединения I-9**, при этом после регулирования pH завершенной реакции образуются органический слой и водный слой, которые затем отделяют друг от друга. Водный слой экстрагируют эфирным растворителем, предпочтительно 2-метилтетрагидрофураном, с получением органического экстракта, который затем концентрируют.

В некоторых вариантах реализации органический экстракт, содержащий **промежуточное соединение I-9**, концентрируют под вакуумом при температуре от примерно 20°C до примерно 70 °C, предпочтительно от примерно 35°C до примерно 55 °C.

В некоторых вариантах реализации органический экстракт, содержащий **промежуточное соединение I-9**, концентрируют под вакуумом при температуре примерно 20 °C, примерно 25 °C, примерно 30 °C, примерно 35 °C, примерно 40 °C, примерно 45 °C, примерно 50 °C, примерно 55 °C, примерно 60 °C, примерно 65 °C, примерно 70°C или в любых диапазонах между любыми двумя из предыдущих значений.

В некоторых вариантах реализации органический экстракт, содержащий **промежуточное соединение I-9**, концентрируют и объединяют концентрированный органический экстракт с диметилацетамидом, и повторно концентрируют под вакуумом.

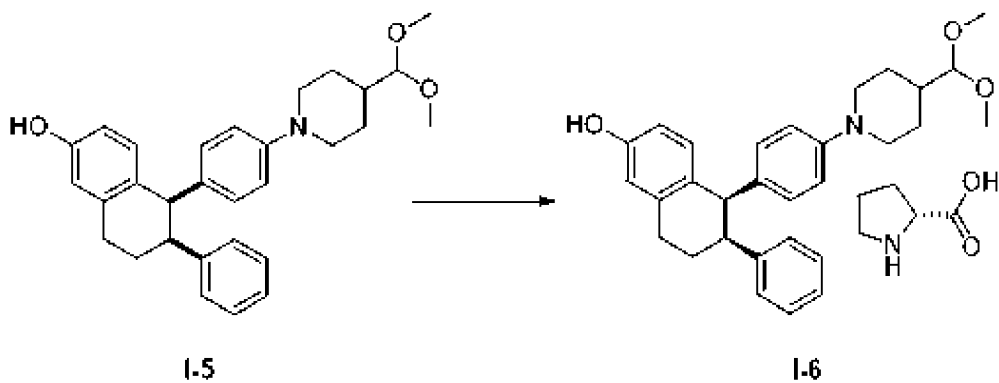
В некоторых вариантах реализации после повторного концентрирования органического экстракта и диметилацетамида под вакуумом молярное соотношение эфирного растворителя и **промежуточного соединения I-9** в повторно концентрированном органическом экстракте составляет примерно 0,1:1 или менее, примерно 0,09:1 или менее, примерно 0,08:1 или менее, примерно 0,07:1 или менее, примерно 0,06:1 или менее, примерно 0,05:1 или менее, примерно 0,04:1 или менее, примерно 0,03:1 или менее, примерно 0,02:1 или менее, примерно 0,01:1 или менее.

В некоторых вариантах реализации после повторного концентрирования органического экстракта и диметилацетамида под вакуумом молярное соотношение эфирного растворителя и **промежуточного соединения I-9** в повторно концентрированном органическом экстракте составляет примерно 0,1:1 или менее.

В некоторых вариантах реализации после повторного концентрирования органического экстракта и диметилацетамида под вакуумом молярное соотношение эфирного растворителя, предпочтительно 2-метилтетрагидрофурана, и **промежуточного соединения I-9** в повторно концентрированном органическом экстракте составляет примерно 0,1:1 или менее.

Промежуточное соединение I-6

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы получения **промежуточного соединения I-6**, включающие:



(а) объединения рацемического **промежуточного соединения I-5** и добавки с растворителем с получением первой реакционной смеси;

(б) нагревания первой реакционной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора с последующим охлаждением первого раствора до температуры от примерно 50°C до примерно 100 °С, предпочтительно от примерно 65°C до примерно 75 °С;

(с) объединение (R)-пролина и воды с получением второго раствора, в котором молярное отношение (R)-пролина к общему количеству **промежуточного соединения I-5** составляет от примерно 0,40:1 до примерно 1,00:1;

(d) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к первому раствору с получением второй реакционной смеси;

(е) добавления первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси;

(f) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

(g) добавления второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, в четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси; и

(h) добавления оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси, содержащей **промежуточное соединение I-6**.

В некоторых вариантах реализации первую реакционную смесь нагревают с получением первого раствора. В некоторых вариантах реализации первый раствор охлаждают до температуры от примерно 50°C до примерно 55 °С, от примерно 55°C до примерно 60 °С, от примерно 60°C до примерно 65 °С, от примерно 65°C до примерно 70 °С, от примерно 70°C до примерно 75 °С, от примерно 75°C до примерно 80 °С, от примерно 80°C до примерно 85 °С, от примерно 85°C до примерно 90 °С, от примерно 90°C до примерно 95 °С, от примерно 95°C до примерно 100°C или выбирают из любого диапазона между любыми двумя из предыдущих значений.

В некоторых вариантах реализации первую реакционную смесь нагревают с получением первого раствора. В некоторых вариантах реализации первый раствор охлаждают до температуры от примерно 65°C до примерно 75 °С.

В некоторых вариантах реализации стадия (с) включает объединение (R)-пролина и воды с получением второго раствора, в котором молярное отношение (R)-пролина к общему количеству **промежуточного соединения I-5** составляет примерно 0,4:1, примерно 0,5:1, примерно 0,6:1, примерно 0,7:1, примерно 0,8:1, примерно 0,9:1 или примерно 1,0:1.

В некоторых вариантах реализации стадия (с) включает объединение (R)-пролина и воды с получением второго раствора, при этом соотношение (R)-пролин:вода во втором растворе составляет примерно 1:10 (мас./об.), примерно 1:9 (мас./об.), примерно 1:8 (мас./об.), примерно 1:7 (мас./об.), примерно 1:6 (мас./об.), примерно 1:5 (мас./об.), примерно 1:4 (мас./об.), примерно 1:3 (мас./об.), примерно 1:2 (мас./об.), примерно 1:1 (мас./об.), примерно 2:1 (мас./об.), примерно 3:1 (мас./об.), примерно 4:1 (мас./об.), примерно 5:1 (мас./об.), примерно 6:1 (мас./об.), примерно 7:1 (мас./об.), примерно 8:1 (мас./об.), примерно 9:1 (мас./об.) или примерно 10:1 (мас./об.).

В некоторых вариантах реализации стадия (d) включает добавление примерно 1%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6%, примерно 7%, примерно 8%, примерно 9%, примерно 10%, примерно 11%, примерно 12%, примерно 13%, примерно 14%, примерно 15%, примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19%, примерно 20%, примерно 21%, примерно 22%, примерно 23%, примерно 24%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45% или менее примерно 50% по объему второго раствора в первый раствор с получением второй реакционной смеси.

В некоторых вариантах реализации стадия (d) включает добавление от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к первому раствору с получением второй реакционной смеси.

В некоторых вариантах реализации стадия (e) включает добавление первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси.

В некоторых вариантах реализации стадия (f) включает добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

В некоторых вариантах реализации стадия (g) включает добавление второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, во четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси.

В некоторых вариантах реализации стадия (h) включает добавление оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси, содержащей **промежуточное соединение I-6**.

В некоторых вариантах реализации растворитель в первой реакционной смеси для способа получения **промежуточного соединения I-6** содержит смесь спиртовых и эфирных растворителей.

В некоторых вариантах реализации растворитель в первой реакционной смеси для способа получения **промежуточного соединения I-6** содержит смесь спиртовых и эфирных растворителей, при этом спиртовые растворители включают один или более из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, 2-метил-1-пропанола и/или 2-метил-2-пропанола.

В некоторых вариантах реализации растворитель в первой реакционной смеси для способа получения **промежуточного соединения I-6** содержит смесь 2-пропанола и 2-метилтетрагидрофурана.

В некоторых вариантах реализации способ получения **промежуточного соединения I-6** включает добавление агента, который вызывает зародышеобразование. В некоторых вариантах реализации агент, который вызывает зародышеобразование, представляет собой промотор кристаллизации. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации представляет собой затравочный кристалл, содержащий **промежуточное соединение I-6**.

В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют одной или более порциями. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью порциями. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют порциями, содержащими равные количества. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют порциями, содержащими различные количества. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют 2 порциями с добавлением, при этом добавляют примерно 50%, после чего добавляют примерно 50%. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют 2 порциями, при этом добавляют примерно 25%, после чего добавляют примерно 75%. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют 2 порциями, при этом добавляют примерно 75%, после чего добавляют примерно 25%. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют 3 порциями, при этом добавляют примерно 33%, затем добавляют примерно 33% и после этого добавляют примерно 33%. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют 3 порциями, при этом добавляют примерно 1-25%, затем добавляют примерно 1-33% и после этого добавляют примерно 1-65%. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют 3 порциями, при этом добавляют примерно 1-65%, затем добавляют примерно 1-33% и после этого добавляют примерно 1-25%. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют 4 порциями, при этом с каждой порцией добавляют примерно 25%. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют равными 4 порциями. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют 5 порциями, при этом с каждой порцией добавляют примерно 20%. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации добавляют равными 5 порциями.

В некоторых вариантах реализации кристаллизацию достигают с применением любой методики, известной из уровня техники.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-6** включают добавление промотора кристаллизации, при этом молярное соотношение общего количества промотора кристаллизации и **промежуточного соединения I-6** составляет от примерно 0,0001:1 до примерно 0,01:1, и предпочтительно указанное молярное соотношение составляет от примерно 0,0005:1 до примерно 0,005:1.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-6** включают добавление промотора кристаллизации, при этом молярное соотношение общего количества промотора кристаллизации и **промежуточного соединения I-6** составляет примерно 0,0001:1, примерно 0,0002:1, примерно 0,0003:1, примерно 0,0004:1, примерно 0,0005:1, примерно 0,0006:1, примерно 0,0007:1, примерно 0,0008:1, примерно 0,0009:1, примерно 0,0010:1, примерно 0,0011:1, примерно 0,0012:1, примерно 0,0013:1, примерно 0,0014:1, примерно 0,0015:1, примерно 0,0016:1, примерно 0,0017:1, примерно 0,0018:1, примерно 0,0019:1, примерно 0,0020:1, примерно 0,0021:1, примерно 0,0022:1, примерно 0,0023:1, примерно 0,0024:1, примерно 0,0025:1, примерно 0,0030:1, примерно 0,0035:1, примерно 0,0040:1, примерно 0,0045:1, примерно 0,0050:1, примерно 0,0055:1 или примерно 0,0060:1, или выбрано из любого диапазона между любыми двумя из предыдущих значений.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-6** включают введение добавки в реакционную смесь, при этом добавка представляет собой антиоксидант, поглотитель радикалов, поглотитель кислорода или агент, связывающий металлы в хелат.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-6** включают введение добавки в реакционную смесь, при этом добавка представляет собой дибутилгидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол или этилендиаминтетрауксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-6** включают введение добавки в реакционную смесь, при этом добавка представляет собой дибутилгидрокситолуол.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-6** включают введение добавки в реакционную смесь, при этом добавка представляет собой аскорбиновую кислоту.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-6** включают введение добавки в реакционную смесь, при этом добавка представляет собой альфа-токоферол.

В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-6** включают введение добавки в реакционную смесь, при этом добавка представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-6** молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в предложенных способах, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**,

используемого в предложенном способе, составляет от примерно 0,40:1 до примерно 0,90:1, предпочтительно от примерно 0,50:1 до примерно 0,75:1.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-6** молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в предложенных способах, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**, используемого в предложенном способе, составляет примерно 0,50:1, примерно 0,51:1, примерно 0,52:1, примерно 0,53:1, примерно 0,54:1, примерно 0,55:1, примерно 0,56:1, примерно 0,57:1, примерно 0,58:1, примерно 0,59:1, примерно 0,60:1, примерно 0,61:1, примерно 0,62:1, примерно 0,63:1, примерно 0,64:1, примерно 0,65:1, примерно 0,66:1, примерно 0,67:1, примерно 0,68:1, примерно 0,69:1 или примерно 0,70:1.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-6** молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в предложенном способе, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**, используемого в предложенном способе, составляет примерно 0,50:1, примерно 0,51:1, примерно 0,52:1, примерно 0,53:1, примерно 0,54:1, примерно 0,55:1, примерно 0,56:1, примерно 0,57:1, примерно 0,58:1, примерно 0,59:1, примерно 0,60:1, примерно 0,61:1, примерно 0,62:1, примерно 0,63:1, примерно 0,64:1, примерно 0,65:1, примерно 0,66:1, примерно 0,67:1, примерно 0,68:1, примерно 0,69:1, примерно 0,70:1, примерно 0,71:1, примерно 0,72:1, примерно 0,73:1, примерно 0,74:1, примерно 0,75:1, примерно 0,76:1, примерно 0,77:1, примерно 0,78:1, примерно 0,79:1, примерно 0,80:1, примерно 0,81:1, примерно 0,82:1, примерно 0,83:1, примерно 0,84:1, примерно 0,85:1, примерно 0,86:1, примерно 0,87:1, примерно 0,88:1, примерно 0,89:1, примерно 0,90:1, примерно 0,91:1, примерно 0,92:1, примерно 0,93:1, примерно 0,94:1, примерно 0,95:1, примерно 0,96:1, примерно 0,97:1, примерно 0,98:1, примерно 0,99:1, примерно 1,00:1, примерно 1,1:1, примерно 1,2:1, примерно 1,3:1, примерно 1,4:1 или примерно 1,5:1.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-6** после завершения реакции реакцию смесь, в которой завершилась реакция, охлаждают от температуры, составляющей от примерно 50°C до примерно 100 °C, от примерно 50°C до примерно 60 °C, от примерно 60°C до примерно 70 °C, от примерно 70°C до примерно 80 °C, от примерно 80°C до примерно 90°C или от примерно 90°C до примерно 100 °C, или в любых диапазонах между любыми двумя из предыдущих значений.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-6** после завершения реакции реакцию смесь, в которой завершилась реакция, охлаждают от температуры, составляющей от примерно 50°C до примерно 100 °C, до температуры, составляющей примерно 25 °C, с постоянной скоростью изменения температуры в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 15 минут, по меньшей мере примерно 30 минут, по меньшей мере примерно 60 минут, по меньшей мере примерно 2 часа, по меньшей мере примерно 3 часа, по меньшей мере примерно 4 часа, по меньшей мере примерно 5 часов, по меньшей мере примерно 6 часов, по меньшей мере

примерно 7 часов, по меньшей мере примерно 8 часов, по меньшей мере примерно 9 часов, по меньшей мере примерно 10 часов, по меньшей мере примерно 11 часов, или по меньшей мере примерно 12 часов.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-6** после завершения охлаждения реакционной смеси, в которой завершилась реакция, **промежуточное соединение I-6** выделяют путем фильтрования, промывают растворителем и высушивают.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-6** после завершения охлаждения реакционной смеси, в которой завершилась реакция, **промежуточное соединение I-6** выделяют путем фильтрования и промывают спиртом.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-6** после завершения охлаждения реакционной смеси, в которой завершилась реакция, **промежуточное соединение I-6** выделяют путем фильтрования, промывают 2-пропанолом и высушивают.

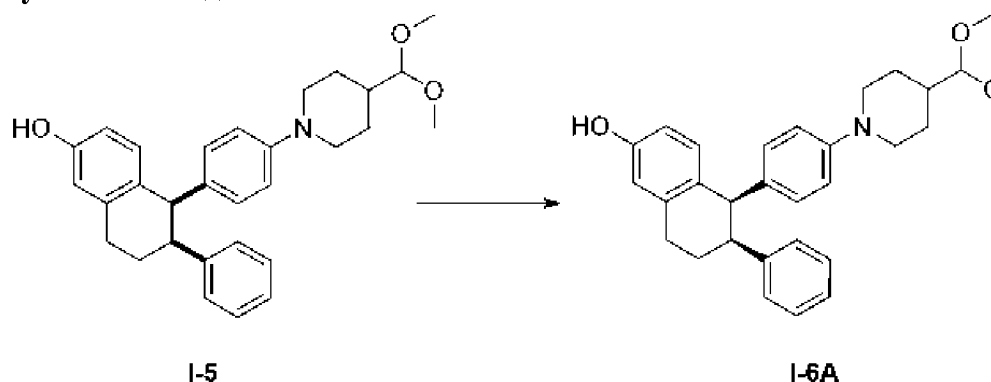
В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-6** сушат под вакуумом.

В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-6** сушат под вакуумом при температуре примерно 30 °С, примерно 35 °С, примерно 40 °С, примерно 45 °С, примерно 50 °С, примерно 55 °С, примерно 60 °С, или температура выбрана из любого диапазона между любыми двумя из предыдущих значений.

В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-6** сушат под вакуумом при температуре от примерно 40°С до примерно 50 °С.

Промежуточное соединение I-6A

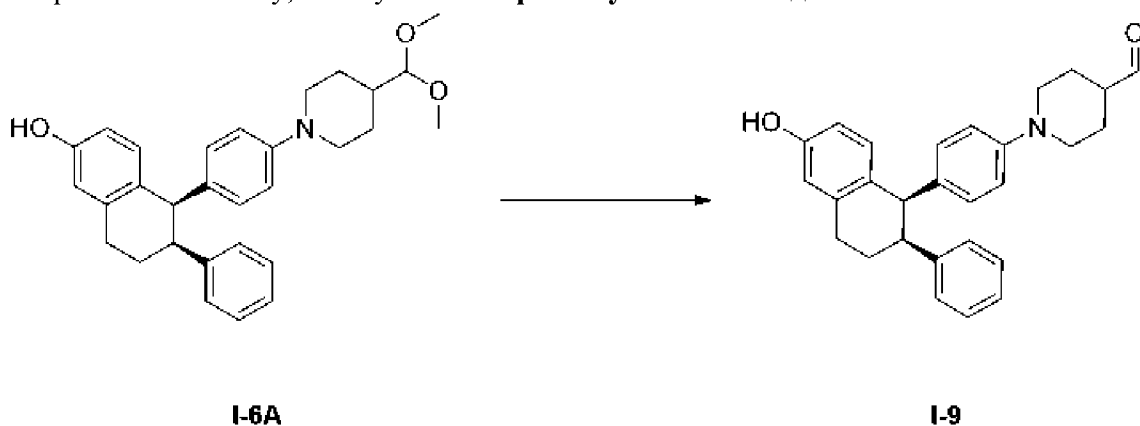
В некоторых аспектах в настоящем документе предложены способы получения **промежуточного соединения I-6A**, включающие получение **промежуточного соединения I-5** и выполнение хиральной сверхкритической хроматографии с получением **промежуточного соединения I-6A**.



В некоторых вариантах реализации **промежуточное соединение I-6A** может быть использовано вместо **промежуточного соединения I-6** при получении **промежуточного соединения I-9** в способах получения **соединения 1**.

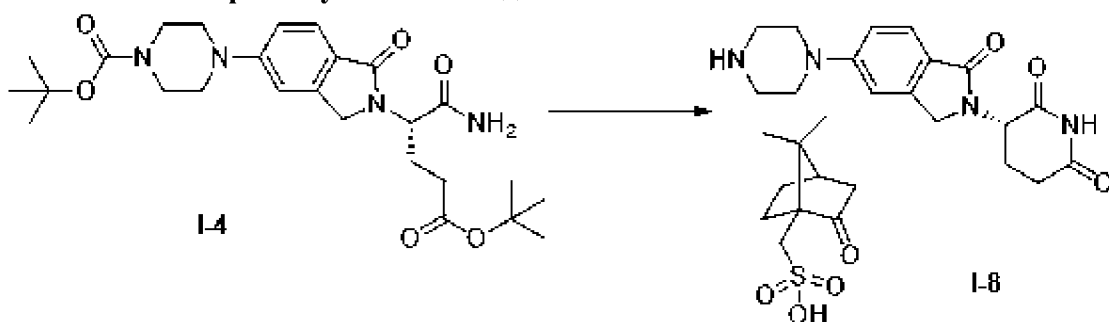
В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного**

соединения **I-9** включают получение смеси, содержащей **промежуточное соединение I-6A**, растворитель и кислоту, с получением **промежуточного соединения I-9**:



Промежуточное соединение I-8

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы получения солевого **промежуточного соединения I-8**, включающие получение смеси, содержащей **промежуточное соединение I-4**, камфорсульфовую кислоту и растворитель, с получением солевого **промежуточного соединения I-8**.



В некоторых вариантах реализации молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** в реакционной смеси составляет от примерно 1:1 до примерно 5:1, от примерно 1:1 до примерно 4:1, от примерно 1:1 до примерно 3:1 или от примерно 1:1 до примерно 2:1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** в реакционной смеси составляет от примерно 1,5:1 до примерно 2,5:1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** в реакционной смеси составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1, предпочтительно от примерно 1,5:1 до примерно 2,5:1.

В некоторых вариантах реализации молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** в реакционной смеси составляет примерно 1,50:1, примерно 1,55:1, примерно 1,60:1, примерно 1,65:1, примерно 1,70:1, примерно 1,75:1, примерно 1,80:1, примерно 1,85:1, примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1, примерно 2,10:1, примерно 2,15:1, примерно 2,20:1, примерно 2,25:1, примерно 2,30:1, примерно 2,35:1, примерно 2,40:1, примерно 2,45:1, примерно

2,50:1, или в любых диапазонах между любыми двумя из предыдущих значений.

В некоторых вариантах реализации камфорсульфоновая кислота в реакционной смеси представляет собой (+)-камфорсульфовую кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил.

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит диметилформамид.

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит смесь ацетонитрила и диметилформамида.

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил, диметилформамид или их смесь.

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил и диметилформамид в соотношении примерно 10:1 (об./об.), примерно 9:1 (об./об.), примерно 8:1 (об./об.), примерно 7:1 (об./об.), примерно 6:1 (об./об.), примерно 5:1 (об./об.), примерно 4:1 (об./об.), примерно 3:1 (об./об.), примерно 2:1 (об./об.), примерно 1:1 (об./об.), примерно 1:2 (об./об.), примерно 1:3 (об./об.), примерно 1:4 (об./об.), примерно 1:5 (об./об.), примерно 1:6 (об./об.), примерно 1:7 (об./об.), примерно 1:8 (об./об.), примерно 1:9 (об./об.), примерно 1:10 (об./об.).

В некоторых вариантах реализации растворитель содержит ацетонитрил и диметилформамид в соотношении от примерно 1:1 (об./об.) до примерно 8:1 (об./об.), предпочтительно от примерно 2:1 (об./об.) до примерно 6:1 (об./об.).

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **промежуточного соединения I-8** проводят при температуре от примерно 70°C до примерно 100 °C, предпочтительно от примерно 85°C до примерно 100 °C.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **промежуточного соединения I-8** проводят при температуре от примерно 70 °C, примерно 75 °C, примерно 80 °C, примерно 85 °C, примерно 90 °C, примерно 95 °C или примерно 100 °C.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **промежуточного соединения I-8** проводят при температуре от примерно 85°C до примерно 100 °C.

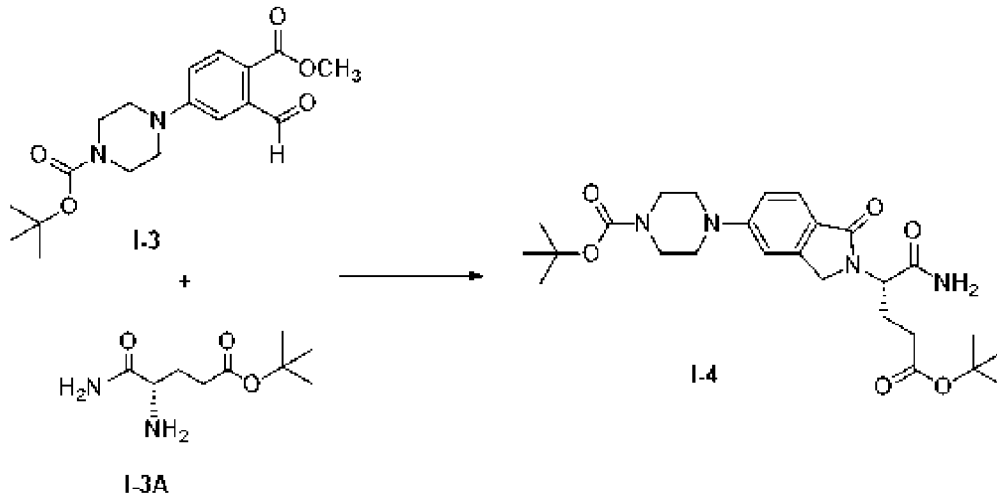
В некоторых вариантах реализации реакцию получения **промежуточного соединения I-8** проводят при температуре примерно 90 °C, примерно 95 °C или примерно 100 °C.

В некоторых вариантах реализации реакцию получения **промежуточного соединения I-8** проводят в условиях, способствующих азеотропному удалению растворителя и одного или более побочных продуктов реакции из реакционной смеси. В некоторых вариантах реализации один или более побочных продуктов реакции, которые азеотропно удаляют из реакционной смеси, содержат воду и трет-бутанол.

Промежуточное соединение I-4

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы получения **промежуточного соединения I-4**, включающие получение смеси, содержащей **промежуточное соединение I-3**, **промежуточное соединение I-3A** и растворитель, к которой в условиях реакции добавляют восстановительный агент с получением

промежуточного соединения I-4:



В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** содержит протонный растворитель.

В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** содержит C₁-C₆ спирт.

В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** содержит один или более из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, 2-метил-1-пропанола и 2-метил-2-пропанола.

В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** содержит метанол.

В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** дополнительно содержит кислоту, предпочтительно уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** дополнительно содержит уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** содержит один или более из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, 2-метил-1-пропанола и/или 2-метил-2-пропанола, при этом растворитель дополнительно содержит кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** содержит один или более из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, 2-метил-1-пропанола и/или 2-метил-2-пропанола, при этом растворитель дополнительно содержит уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель в способах получения **промежуточного соединения I-4** содержит метанол, при этом растворитель дополнительно содержит уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент в способах получения **промежуточного соединения I-4** добавляют в реакционную смесь в виде раствора в

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент, используемый в способах получения **промежуточного соединения I-4**, добавляют в реакционную смесь в виде раствора в метаноле, при этом восстановительный агент представляет собой цианоборгидрид натрия и присутствует в количестве от примерно 1% мас./мас. до примерно 10% мас./мас. в метаноле или от примерно 5% мас./мас. до примерно 15% мас./мас. в метаноле, или от примерно 10% мас./мас. до примерно 20% мас./мас. в метаноле.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-4** перед началом добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь охлаждают реакционную смесь до температуры от примерно 0°C до примерно 30 °C.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-4** перед началом добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь охлаждают реакционную смесь до температуры примерно 0 °C, примерно 5 °C, примерно 10 °C, примерно 15 °C, примерно 20 °C, примерно 25°C или примерно 30 °C.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-4** перед началом добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь охлаждают реакционную смесь до температуры от примерно 0°C до примерно 10 °C.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-4** перед началом добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь охлаждают реакционную смесь до температуры от примерно 0°C до примерно 30°C и поддерживают реакционную смесь при указанной температуре на протяжении добавления раствора восстановительного агента.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-4** перед началом добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь охлаждают реакционную смесь до температуры примерно 0 °C, примерно 5 °C, примерно 10 °C, примерно 15 °C, примерно 20 °C, примерно 25°C или примерно 30°C и поддерживают реакционную смесь при указанной температуре на протяжении добавления раствора восстановительного агента.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-4** перед началом добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь охлаждают реакционную смесь до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C и поддерживают реакционную смесь при указанной температуре на протяжении добавления раствора восстановительного агента.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-4** после завершения добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь нагревают реакционную смесь до температуры примерно 15 °C, примерно 20 °C, примерно 25 °C, примерно 30 °C, примерно 35 °C или примерно 40 °C.

В некоторых вариантах реализации в способах получения **промежуточного соединения I-4** после завершения добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь нагревают реакционную смесь до температуры от примерно 20°C до примерно 30 °С.

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент, используемый в способах получения **промежуточного соединения I-4**, представляет собой триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или водород в присутствии катализатора.

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент, используемый в способах получения **промежуточного соединения I-4**, представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

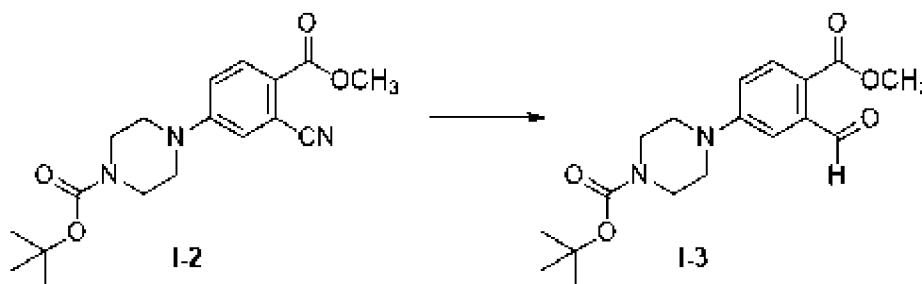
В некоторых вариантах реализации восстановительный агент, используемый в способах получения **промежуточного соединения I-4**, представляет собой боргидрид натрия.

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент, используемый в способах получения **промежуточного соединения I-4**, представляет собой цианоборгидрид натрия.

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент, используемый в способах получения **промежуточного соединения I-4**, представляет собой водород в присутствии катализатора.

Промежуточное соединение I-3

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы получения **промежуточного соединения I-3**, включающие получение смеси, содержащей **промежуточное соединение I-2**, восстановительный агент и растворитель, с последующим нагреванием смеси с получением солевого **промежуточного соединения I-3**.



В некоторых вариантах реализации растворитель для получения **промежуточного соединения I-3** содержит воду, кислоту, пиридин или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации растворитель для получения **промежуточного соединения I-3** содержит воду.

В некоторых вариантах реализации растворитель для получения **промежуточного соединения I-3** содержит воду и кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель для получения **промежуточного**

соединения I-3 содержит пиридин.

В некоторых вариантах реализации растворитель для получения **промежуточного соединения I-3** содержит воду и пиридин.

В некоторых вариантах реализации растворитель для получения **промежуточного соединения I-3** содержит кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель для получения **промежуточного соединения I-3** содержит уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации растворитель для получения **промежуточного соединения I-3** содержит воду и уксусную кислоту.

В некоторых вариантах реализации восстановительный агент для получения **промежуточного соединения I-3** представляет собой никель Ренея.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь для получения **промежуточного соединения I-3** до нагревания имеет температуру от примерно 15 °С до примерно 30 °С.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь для получения **промежуточного соединения I-3** до нагревания имеет температуру от примерно 20 °С до примерно 30 °С.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь для получения **промежуточного соединения I-3** до нагревания имеет температуру примерно 15 °С, примерно 20 °С, примерно 25 °С, примерно 30 °С, примерно 35 °С или выбрана из любого диапазона между любыми двумя из предыдущих значений.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь для получения **промежуточного соединения I-3** до нагревания имеет температуру примерно 25 °С.

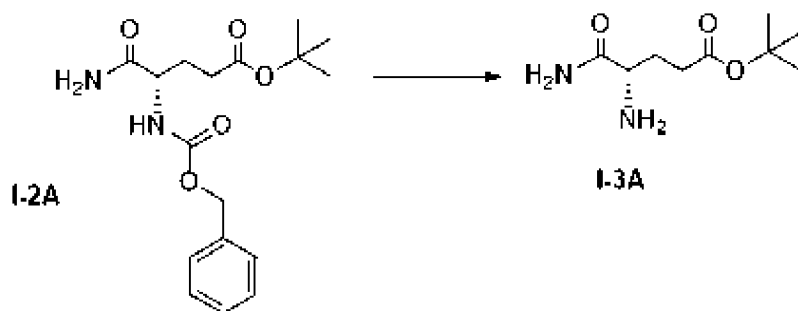
В некоторых вариантах реализации реакционную смесь для получения **промежуточного соединения I-3** нагревают до температуры от примерно 40 °С до примерно 70 °С.

В некоторых вариантах реализации реакционную смесь для получения **промежуточного соединения I-3** нагревают до температуры от примерно 50 °С до примерно 60 °С.

В некоторых вариантах реализации реакционную смесь для получения **промежуточного соединения I-3** нагревают до температуры примерно 40 °С, примерно 45 °С, примерно 50 °С, примерно 55 °С, примерно 60 °С, примерно 65 °С, примерно 70 °С, или температура выбрана из любого диапазона между любыми двумя из предыдущих значений.

Промежуточное соединение I-3А

В некоторых аспектах в настоящем документе описаны способы получения **промежуточного соединения I-3А**, включающие получение смеси, содержащей **промежуточное соединение I-2А**, растворитель и источник водорода, в условиях, которые обеспечивают гидрогенолиз **промежуточного соединения I-2А** с получением **промежуточного соединения I-3А**.



В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит катализатор.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит катализатор на основе переходного металла.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит катализатор на основе переходного металла, при этом переходный металл представляет собой палладий, родий, рутений, иридий или медь.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит катализатор на основе переходного металла, при этом переходный металл представляет собой палладий.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3** дополнительно содержит катализатор на основе переходного металла, при этом переходный металл представляет собой родий.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит катализатор на основе переходного металла, при этом переходный металл представляет собой рутений.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит катализатор на основе переходного металла, при этом переходный металл представляет собой иридий.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит катализатор на основе переходного металла, при этом переходный металл представляет собой медь.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит катализатор на основе переходного металла, при этом катализатор представляет собой Pd(OH)₂.

В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит источник водорода, при этом источник водорода в реакционной смеси представляет собой газообразный водород.

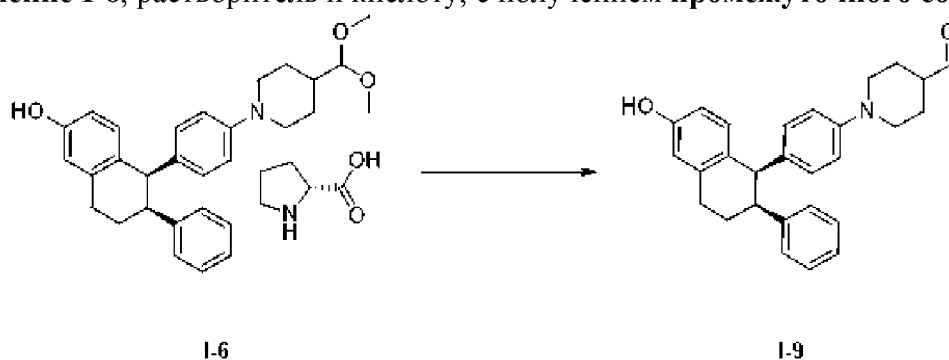
В некоторых вариантах реализации реакционная смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3A** дополнительно содержит источник водорода, при этом источник водорода обеспечивает каталитическое гидрирование с переносом водорода.

В некоторых вариантах реализации реакция смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3А** дополнительно содержит газообразный водород, при этом газообразный водород в реакционной смеси поддерживают при давлении от примерно 0,5 МПа до примерно 1,5 МПа.

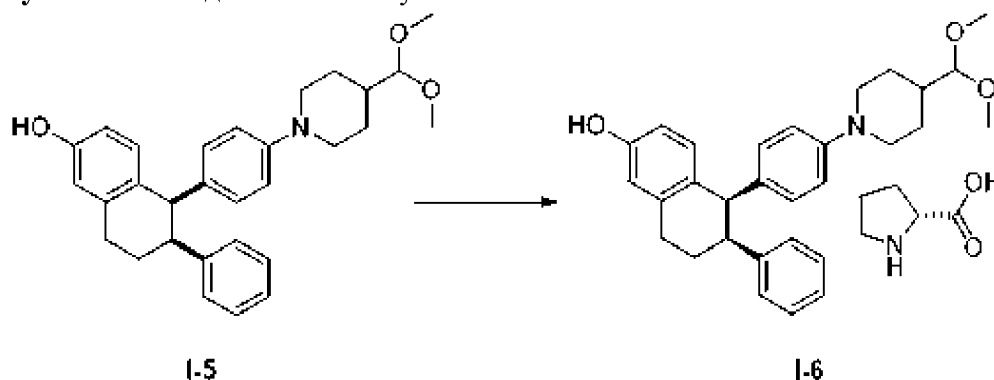
В некоторых вариантах реализации реакция смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3А** дополнительно содержит газообразный водород, при этом газообразный водород в реакционной смеси поддерживают при давлении примерно 0,5 МПа, примерно 0,6 МПа, примерно 0,7 МПа, примерно 0,8 МПа, примерно 0,9 МПа, примерно 1,0 МПа, примерно 1,1 МПа, примерно 1,2 МПа, примерно 1,3 МПа, примерно 1,4 МПа или примерно 1,5 МПа, или давление выбрано из любого диапазона между любыми двумя из предыдущих значений.

В некоторых вариантах реализации реакция смесь в способах получения **промежуточного соединения I-3А** дополнительно содержит газообразный водород, при этом газообразный водород в реакционной смеси поддерживают при давлении от примерно 0,75 МПа до примерно 1,25 МПа.

В некоторых аспектах способы получения **соединения 1** включают получение **промежуточного соединения I-9** путем получения смеси, содержащей **промежуточное соединение I-6**, растворитель и кислоту, с получением **промежуточного соединения I-9**:



В некоторых аспектах способы получения **соединения 1** включают получение **промежуточного соединения I-6** путем:



(а) объединения рацемического **промежуточного соединения I-5** и добавки с растворителем с получением первой реакционной смеси;

(б) нагревания первой реакционной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора с последующим охлаждением первого раствора до

температуры от примерно 50°C до примерно 100 °С, предпочтительно от примерно 65°C до примерно 75 °С;

(с) объединения (R)-пролина и воды с получением второго раствора, в котором молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в предложенном способе, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**, используемого в предложенном способе, оставляет от примерно 0,40:1 до примерно 1,00:1;

(d) добавления от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к первому раствору с получением второй реакционной смеси;

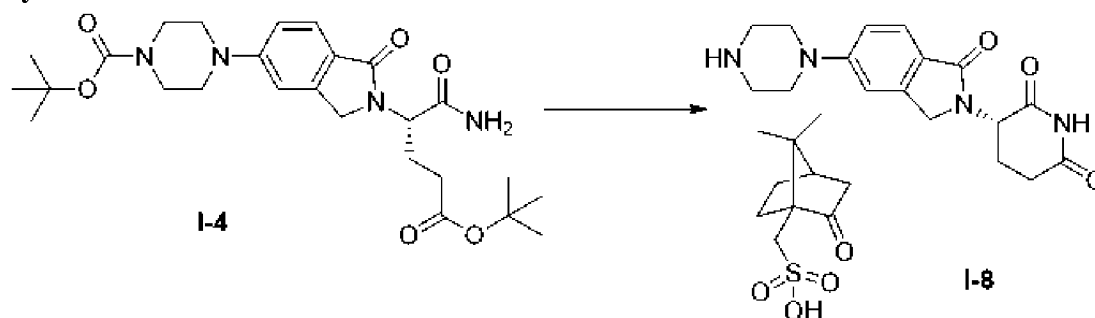
(e) добавления первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси;

(f) добавления от примерно 1% до менее примерно 50% по объему, предпочтительно от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

(g) добавления второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, в четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси; и

(h) добавления оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси, содержащей **промежуточное соединение I-6**.

В некоторых аспектах способы получения **соединения 1** включают получение **промежуточного соединения I-8** путем получения смеси, содержащей **промежуточное соединение I-4**, камфорсульфоновую кислоту и растворитель, с получением **промежуточного соединения I-8**



В некоторых вариантах реализации камфорсульфоновая кислота представляет собой рацемическую камфорсульфоновую кислоту.

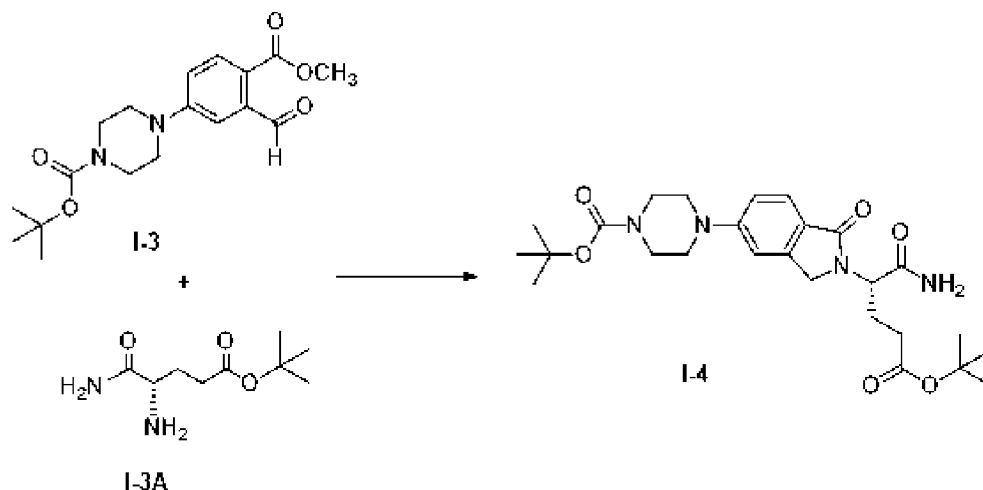
В некоторых вариантах реализации камфорсульфоновая кислота представляет собой (+)-камфорсульфоновую кислоту.

В некоторых вариантах реализации камфорсульфоновая кислота представляет собой (-)-камфорсульфоновую кислоту.

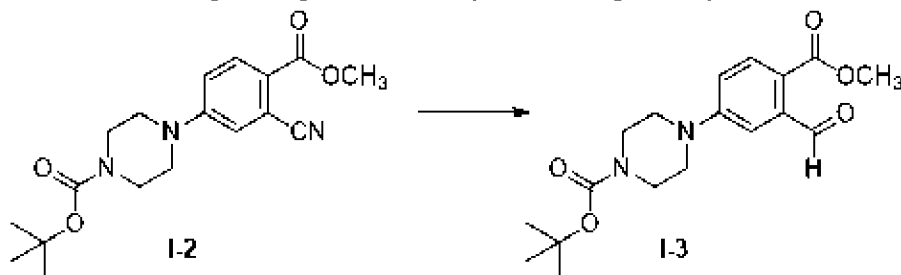
В некоторых вариантах реализации способы получения **промежуточного соединения I-8** включают добавление камфорсульфоновой кислоты, которая находится в соотношении (+)-камфорсульфоновая кислота : (-)-камфорсульфоновая кислота, составляющем примерно 0:10, примерно 1:9, примерно 1:8, примерно 1:7, примерно 1:6, примерно 1:5, примерно 1:4, примерно 1:3, примерно 1:2, примерно 1:1, примерно 2:1,

примерно 3:1, примерно 4:1, примерно 5:1, примерно 6:1, примерно 7:1, примерно 8:1, примерно 9:1 или примерно 10:0.

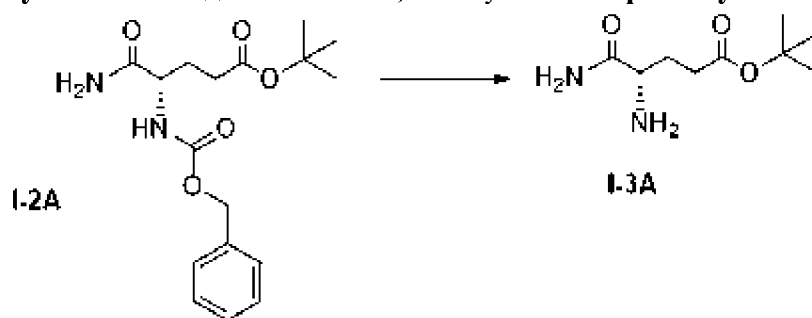
В некоторых аспектах способы получения **соединения 1** включают получение **промежуточного соединения I-4** путем получения смеси, содержащей **промежуточное соединение I-3**, **промежуточное соединение I-3A** и растворитель, к которой в условиях реакции добавляют восстановительный агент с получением **промежуточного соединения I-4**:



В некоторых аспектах способы получения **соединения 1** включают получение **промежуточного соединения I-3** путем нагревания смеси **промежуточного соединения I-2**, восстановителя и растворителя с получением **промежуточного соединения I-3**



В некоторых аспектах способы получения **соединения 1** включают получение **промежуточного соединения I-3A** путем получения смеси **промежуточного соединения I-2A**, растворителя и источника водорода в условиях, которые обеспечивают гидрогенолиз **промежуточного соединения I-2A**, с получением **промежуточного соединения I-3A**.



Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в

настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Терминология, применяемая в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения настоящего изобретения.

Если в настоящем документе описан диапазон значений, подразумевается, что в настоящее изобретение включено каждое промежуточное значение в указанном диапазоне с точностью до десятой доли единицы нижнего предела, если из контекста явно не следует иное (как, например, в случае группы, содержащей определенное количество атомов углерода; в таких случаях предусмотрено каждое целое число, входящее в указанный диапазон), между верхним и нижним пределами данного диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в данном указанном диапазоне. В качестве неограничивающего примера, диапазон от 1 до 10 охватывает каждое значение из 1,0, 1,1, 1,2, 1,3 и т. д. Верхние и нижние пределы более узких диапазонов могут быть независимо включены в более узкие диапазоны, и они также включены в настоящее изобретение, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключаящие любой или оба из этих включенных пределов, также включены в настоящее изобретение.

Для описания настоящего изобретения применяются следующие термины. В случаях, если термин конкретно не определен в данном документе, то такой термин имеет значение, общепризнанное специалистами в данной области техники, при применении этого термина в соответствующем контексте его применения в описании настоящего изобретения.

Формы единственного числа, применяемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, применяются в данном документе для обозначения одного или более одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы единственного числа, если в контексте явно не указано иное. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Фразу «и/или», применяемую в данном документе в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую «один или оба» из элементов, объединенных таким образом, т. е. элементов, которые в одних случаях присутствуют совместно, а в других случаях присутствуют раздельно. Многие элементы, перечисленные с помощью «и/или», должны быть истолкованы таким же образом, т. е. «один или более» элементов, объединенных таким образом. Могут необязательно присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно определенных выражением «и/или», независимо от того, связаны ли они или не связаны с данными конкретно определенными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В», в случае применения совместно с открытой формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте реализации только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте реализации только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте реализации как к А, так и к В

(необязательно включая другие элементы); и т. д.

При использовании в данном документе в описании и в формуле изобретения термин «или» следует понимать как имеющий такое же значение, как «и/или», определение которого приведено выше. Например, при разделении объектов в перечне «или» или «и/или» следует понимать как включающие, т. е. включение по меньшей мере одного, но также необязательно включение более одного из числа или перечня элементов и необязательно дополнительных объектов, не включенных в перечень. Только термины, четко указывающие на противоположное, такие как «только один из» или «точно один из», или, если применяется в формуле изобретения, «состоящий из», будут относиться к включению точно одного элемента из числа или перечня элементов. В целом, термин «или», применяемый в данном документе, следует понимать только как указывающий на исключающие альтернативы (т. е. «один или другой, но не оба»), если ему предшествуют термины исключительности, такие как «либо», «один из», «только один из» или «точно один из».

В формуле изобретения, а также в вышеприведенном описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «предусматривающий», «удерживающий», «состоящий из» и т. п. следует понимать как открытые, т. е. означающие включающий без ограничения. Только переходные фразы «состоящий из» и «по существу состоящий из» должны быть закрытыми или полузакрытыми переходными фразами соответственно, как изложено в разделе 2111.03 руководства по процедурам патентной экспертизы патентного ведомства США, девятое издание, пересмотренное 10.2019.

Применяемая в настоящем документе в описании и в формуле изобретения фраза «по меньшей мере один» в отношении списка из одного или более элементов обозначает по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов из списка элементов, но не обязательно включая по меньшей мере один из всех элементов, конкретно перечисленных в списке элементов, и не исключая любые комбинации элементов из списка элементов. Данное определение также допускает то, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, конкретно идентифицированных в перечне элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны ли они или не связаны с данными конкретно определенными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или эквивалентно «по меньшей мере один из А или В», или эквивалентно «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться в одном варианте реализации к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А, без присутствия В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте реализации к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В, без присутствия А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте реализации к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А и по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В (и необязательно

включая другие элементы); и т. д.

Также следует понимать, что в определенных способах, описанных в данном документе, которые включают более одной стадии или действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничен порядком, в котором изложены стадии или действия способа, если в контексте не указано иное.

Используемый в данном документе термин «гидрогенолиз» относится к химической реакции, в которой одинарная связь углерод-углерод или углерод-гетероатом расщепляется или подвергается лизису (разрушению) под действием водорода. Гетероатом может варьироваться, но обычно он представляет собой кислород, азот или серу. Родственной реакцией является гидрирование, при котором водород присоединяется к молекуле без расщепления связей. Гидрирование представляет собой химическую реакцию между молекулярным водородом и элементом или соединением, обычно в присутствии катализатора. Такая реакция может представлять собой реакцию, в которой водород просто присоединяется к двойной или тройной связи, соединяющей два атома в структуре молекулы, или реакцию, в которой присоединение водорода приводит к диссоциации (разрушению) молекулы (называемой гидрогенолизом или деструктивным гидрированием). Катализаторы, наиболее часто используемые для реакций гидрирования, представляют собой металлы никель, платину и палладий, а также их оксиды. Для гидрирования при высоком давлении можно использовать хромит меди и никель на кизельгуровой подложке (неплотный или пористый диатомит).

Используемый в настоящем документе термин «смесь» или «реакционная» означает комбинацию из более чем одного соединения, обычно в растворителе, которая предназначена для осуществления химической реакции, находится в процессе химической реакции или в которой была осуществлена химическая реакция.

В контексте настоящего документа термин «реакция» означает процесс, который приводит к химическому превращению одного набора химических веществ в другой. В контексте настоящего документа термин «осуществление реакции» означает приведение в контакт химических веществ, приводящее к химической реакции.

В контексте настоящего документа термин «охлаждаемый», или «охлажденный», или «охлаждать» означает либо пассивное охлаждение посредством рассеяния тепла, либо воздействие с использованием воды или теплопоглотителя (льда, сухого льда и т. д.) для активного снижения температуры объекта, смеси, реакционной смеси, концентрата и т. д.

Используемый в настоящем документе термин «восстановительный агент» означает соединение, которое теряет (или «отдает») электрон акцептору электрона (окислительному агенту) в окислительно-восстановительной химической реакции. Восстановительные агенты включают те, которые общеизвестны из уровня техники, в том числе, например, гипофосфит натрия (NaH_2PO_2), формальдегид (CH_2O) и другие альдегиды, муравьиную кислоту (HCOOH), соли муравьиной кислоты, соли боргидрида (например, боргидрид натрия (NaBH_4)), соли замещенных боргидридов (например, триацетоксиборгидрид натрия ($\text{Na}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3\text{BH}$)), алкоксиды натрия, алюмогидрид лития

(LiAlH₄), диизобутилалюмогидрид (DIBALH), гидразин (H₂NNH₂) и аммиак. Также для восстановления используют каталитическое гидрирование.

В контексте настоящего документа термин «камфорсульфоновая кислота» относится к рацемической смеси камфорсульфоновой кислоты, чистой (+)-камфорсульфоновой кислоты, чистой (-)-камфорсульфоновой кислоты или различных соотношений (+)-камфорсульфоновой кислоты:(-)-камфорсульфоновой кислоты в зависимости от контекста.

Используемый в настоящем документе термин «агент, вызывающий зародышеобразование» относится к любому объекту, материалу или действию, которые приводят к первичному или вторичному зародышеобразованию. Первичное зародышеобразование представляет собой первоначальное образование кристалла, в котором отсутствуют другие кристаллы, или в котором, если в системе присутствуют кристаллы, они не оказывают никакого влияния на процесс кристаллизации. Это может произойти в двух случаях. Первый представляет собой однородное зародышеобразование, на которое никоим образом не влияют твердые вещества. Указанные твердые вещества включают стенки сосуда кристаллизатора и частицы любого постороннего вещества. Вторая категория представляет собой гетерогенное зародышеобразование, которое происходит, когда твердые частицы посторонних веществ (например, любого вещества, которое физически или химически отличается от кристаллов, подлежащих образованию) вызывают увеличение скорости зародышеобразования, которое в противном случае не происходило бы без присутствия указанных посторонних веществ. Однородное зародышеобразование редко происходит на практике вследствие высокой энергии, необходимой для начала зародышеобразования без твердой поверхности, на которой катализируется зародышеобразование. Вторичное зародышеобразование происходит, когда рост кристалла инициируется контактом с другими существующими кристаллами или «затравками». Первый тип известной вторичной кристаллизации связан со сдвигом потока. Второй тип обусловлен столкновениями уже существующих кристаллов либо с твердой поверхностью кристаллизатора, либо с самими другими кристаллами. Другие агенты, которые вызывают зародышеобразование, включают устройства, такие как кристаллизатор DTV, испарительный кристаллизатор или охлаждающие кристаллизаторы (например, кристаллизатор Свенсона-Уокера).

Используемый в настоящем документе термин «промотор кристаллизации» означает действие или материал, которые могут способствовать затвердеванию соединения из раствора. В некоторых вариантах реализации «промотор кристаллизации» относится к затравочному кристаллу. В некоторых вариантах реализации промотор кристаллизации может быть получен путем царапания по стеклянной поверхности для обеспечения площади поверхности для кристаллизации. В некоторых вариантах реализации обработка ультразвуком может способствовать кристаллизации соединения в растворе. В некоторых вариантах реализации может быть использована испарительная кристаллизация или кристаллизация с переносом растворителя. Использование

нескольких слоев растворителей может способствовать кристаллизации на поверхности раздела, что, в свою очередь, ускоряет кристаллизацию соединения, представляющего интерес. Можно применять диффузию пара (такую как, например, методы в висячей капле и в сидячей капле) и, например, периодические методы кристаллизации. Затравочный кристалл может представлять собой небольшой фрагмент монокристалла или поликристаллического материала, из которого необходимо вырастить большой кристалл, как правило, того же материала. Используемое для тиражирования материала, применение затравочного кристалла для ускорения роста кристалла позволяет избежать медленной случайности естественного роста кристалла, неизбежной в противном случае, и обеспечивает возможность получения в масштабе, подходящем для промышленности. Другие агенты, которые ускоряют кристаллизацию, включают устройства, такие как кристаллизатор ДТВ, испарительный кристаллизатор или охлаждающие кристаллизаторы (например, кристаллизатор Свенсона-Уокера).

Используемый в настоящем документе термин «источник водорода» относится к катализаторам, которые могут обеспечивать непосредственное выполнение реакции гидрирования при необходимой подаче газообразного H_2 . В частности, гидрирование с переносом представляет собой присоединение водорода (H_2 ; диводород в неорганической и металлоорганической химии) к молекуле из источника, отличного от газообразного H_2 . Его применяют в промышленности и в органическом синтезе, отчасти вследствие неудобства и дороговизны применения газообразного H_2 . Были разработаны катализаторы для переноса водорода на основе комплексов рутения и родия, часто с диаминными и фосфиновыми лигандами. Иллюстративный предшественник катализатора получен из димера дихлорида (цимен)рутения и тозилированного дифенилэтилендиамина. Такие катализаторы в основном используются для восстановления кетонов и иминов до спиртов и аминов соответственно. Донор водорода (агент для переноса) может представлять собой изопропанол, который превращается в ацетон при отщеплении водорода. Гидрирование с переносом может протекать с высокой энантиоселективностью, если исходный материал является прохиральным.

Используемый в настоящем документе термин «антиоксидант» относится к соединениям, которые могут нейтрализовать свободные радикалы, выполняя роль акцепторов или доноров электрона(электронов), для устранения неспаренных радикалов, которые могут образовываться во время химической реакции. Молекулы антиоксиданта могут непосредственно вступать в реакцию с реакционноспособными радикалами и разрушать их, при этом как они могут становиться новыми свободными радикалами, которые являются менее активными, более долговечными и менее опасными, чем радикалы, которые они нейтрализовали. Они могут быть нейтрализованы другими антиоксидантами или другими механизмами, прекращающими их радикальный статус. Например, многие антиоксиданты имеют ароматические кольцевые структуры и способны к делокализации неспаренного электрона. Многие антиоксиданты могут непосредственно вступать в реакцию с любыми свободными активными формами кислорода (ROS) и/или

свободно-радикальными промежуточными соединениями, возникшими под действием ROS, и прекращать цепную реакцию, останавливая ROS-индуцированное нарушение, которое может происходить в химической реакции.

Используемый в настоящем документе термин «поглотитель радикалов» относится к соединениям, которые вступают в реакцию со свободными радикалами. Свободные радикалы могут вызывать самоокисление в реакционной смеси. Поглотители радикалов пересекаются с антиоксидантами и включают встречающиеся в природе токоферолы (производные витамина E), а также синтетические соединения, такие как, среди прочего, бутилгидроксианизол (BHA), бутилгидрокситолуол (BHT) и трет-бутилгидрохинон (TBHQ). Поглотители радикалов также включают один или более из 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидинилметакрилата, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилметакрилата, бис(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидин)себагината, полимера диметилсукцината и 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинэтанол, N, N',N'',N'''-тетраakis-(4,6-бис-(бутил-(N-метил-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)триазин-2-ил)-4,7-диазадекан-1,10-диамина, бис(2,2,6,6-тетраметил-1-(октилокси)-4-пиперидинил)эфира декандионовой кислоты, бис(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидинил)[[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]метил]бутилмалоната, продукта реакции между продуктом реакции циклогексана с пероксидом N-бутил-2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидинамин-2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина и 2-аминоэтанолом (например, TINUVIN 152 производства компании BASF Japan Ltd.), бис(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидинил)себагината, метил-1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидилсебагината, тетраakis(1,2,2,6,6-пентаметил-4-пиперидин)-1,2,3,4-бутантетракарбоксилата, 2-трет-бутил-4-метоксифенола, 3-трет-бутил-4-метоксифенола, 2,6-ди-трет-бутил-4-этилфенола, 2,2'-метилен-бис(4-метил-6-трет-бутилфенола), 4,4'-тиобис(3-метил-6-трет-бутилфенола), 4,4'-бутилиден-бис(3-метил-6-трет-бутилфенола), 1,1,3-трис(2-метил-4-гидрокси-5-трет-бутилфенил)бутана, 1,3,5-триметил-2,4,6-трис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)бензола, тетраakis[метилен-3-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропионат]метана, трифенилфосфита, дифенилизодецилфосфита, фенилдиизодецилфосфита, 4,4'-бутилиден-бис(3-метил-6-трет-бутилфенил)дитридецилфосфита, циклического неопентантетраил-бис(нонилфенил)фосфита, циклического неопентантетраил-бис(динонилфенил)фосфита, циклического неопентантетраил-трис(нонилфенил)фосфита, циклического неопентантетраил-трис(динонилфенил)фосфита, 10-(2,5-дигидроксифенил)-10H-9-окса-10-фосфафенантрен-10-оксида, дифосфита диизодецилпентаэритрита и трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфита, дилаурил-3,3'-тиодипропионата, дистеарил-3,3'-тиодипропионата, N-циклогексилтиофтальмида, N-н-бутилбензолсульфонамида.

Используемый в настоящем документе термин «оставшаяся часть» при использовании для обозначения раствора или смеси относится к тому, что осталось от раствора или смеси после осуществления любых предыдущих стадий с использованием раствора или смеси. В качестве неограничивающего примера способ может включать добавление раствора по частям, при этом сначала вводят первое количество раствора, а

оставшуюся часть раствора вводят позже. Оставшаяся часть раствора или смеси может составлять от 0% до 100% от исходного объема раствора или смеси. Если стадия в способе относится к оставшейся части раствора или смеси, и на предыдущих стадиях израсходован весь раствор или смесь, то «оставшаяся часть» составляет 0%, и на этой стадии не используют ни раствор, ни смесь.

Используемый в настоящем документе термин «поглотитель кислорода» относится к веществу, которое может объединяться с кислородом для уменьшения или полного устранения содержания кислорода в реакционной смеси или текучей среде. Ограничивая количество присутствующего кислорода, поглотитель кислорода может уменьшать количество неблагоприятных реакций, которые могут приводить к снижению выхода, снижению % превращения и/или снижению чистоты конкретной реакции.

В контексте настоящего документа термин «агент, связывающий металлы в хелат» относится к соединениям, которые могут связываться с ионами металлов. Обычно связывание металла в хелат включает образование или наличие двух или более отдельных координационных связей между полидентатным (связанным несколькими связями) лигандом и одним центральным атомом. Агенты, связывающие металлы в хелат, включают циклические или ациклические полиаминокарбоновые кислоты, такие как DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), ДТРА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), ДТРА-бисметиламид, ДТРА-бисморфолинамид, DO3A (N-[[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододец-1-ил]ацетил]), HP-DO3A, DO3A-моноамид и их производные. Другие хелатообразователи, известные из уровня техники, включают без ограничения хелатообразователи HYNIC, ДТРА, EDTA, ТЕТА и бисаминобистиол (ВАТ) (см. также патент США № 5720934). Например, макроциклические хелатообразователи и, в частности, хелатообразователи N₄ описаны в патентах США № 4885363; 5846519; 5474756; 6143274; 6093382; 5608110; 5665329; 5656254 и 5688487, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые хелатообразователи N₃S описаны в PCT/CA94/00395, PCT/CA94/00479, PCT/CA95/00249 и в патентах США № 5662885; 5976495; и 5780006, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Хелатообразователь может также включать производные хелатообразующего лиганда меркаптоацетил-глицил-глицил-глицина (MAG3), который содержит системы N₃S и N₂S₂, такие как МАМА (моноамидмоноаминдители), DADS (N₂S-диаминдители).

Используемый в настоящем документе термин «протонный растворитель» относится к растворителям, содержащим атомы водорода, связанные с электроотрицательными элементами. Их примерами, помимо воды, являются спирты, амины (амины следует понимать как подразумевающие алифатические и циклоалифатические амины), амиды кислот и карбоновые кислоты. Они могут представлять собой, в частности, низшие спирты, такие как, в частности, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, 2-метил-1-пропанол и/или 2-метил-2-

пропанол. Протонные растворители также включают гликоли, амины, амиды кислот и карбоновые кислоты, предпочтительно гликоли, такие как моноэтиленгликоль, диэтиленгликоль, моно-1,2-пропиленгликоль, ди-1,2-пропиленгликоль, 1,2-бутиленгликоль, 2,3-бутиленгликоль и/или глицерин, и амины, такие как метиламин, этиламин, н-пропиламин, изо-пропиламин, н-бутиламин, диметиламин, диэтиламин, ди-н-пропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, N-метилпиперазин, N-этилпиперазин, морфолин, этилендиамин, 1,2-пропилендиамин, 1,3-пропилендиамин, ди-(2-цианоэтил)амин, ди-(2-аминоэтил)амин, три-(2-аминоэтил)амин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, пропаноламин, дипропаноламин и/или трипропаноламин. Протонные растворители можно использовать в виде смеси или по отдельности. Это относится, в частности, к добавлению в смесь воды в случае спиртов.

Используемый в настоящем документе термин «азеотропное удаление» или «азеотропная перегонка» относится к технологиям, в которых используют взаимодействия между компонентами раствора для обеспечения свойств, уникальных для данного раствора, поскольку большинство процессов предусматривают неидеальные смеси, в которых не выполняется закон Рауля. Такие взаимодействия могут приводить к получению постояннокипящего азеотропа, который ведет себя так, как будто он является чистым соединением (т. е. кипит при одной температуре, а не в диапазоне температур). В состоянии азеотропа раствор содержит данный компонент в той же пропорции, что и пар, поэтому испарение не приводит к изменению чистоты, а перегонка не обеспечивает разделение. Например, этиловый спирт и вода образуют азеотроп с содержанием 95,6% при 78,1°C. Если такой азеотроп не считается достаточно чистым для применения, существуют некоторые методики разрушения азеотропа с получением чистого дистиллята. Такая группа методик известна как азеотропная перегонка. Некоторые методики обеспечивают достижение этого путем «перепрыгивания» азеотропной композиции (путем добавления другого компонента для создания нового азеотропа или путем изменения давления). Другие действуют путем химического или физического удаления или блокирования примеси. Например, для очистки этанола до более 95% может быть добавлен осушающий агент (или влагопоглотитель, такой как карбонат калия) для превращения свободной воды в связанную кристаллизационную воду. Для этой цели часто используют молекулярные сита. Несмешиваемые жидкости, такие как вода и толуол, легко образуют азеотропные вещества. Обычно такие азеотропы называют низкокипящими азеотропами, поскольку температура кипения азеотропа ниже, чем температура кипения любого из его чистых компонентов. Температуру и состав азеотропа можно без труда спрогнозировать по давлению паров чистых компонентов без использования закона Рауля. Азеотроп без труда разрушают в перегонной установке с помощью жидкость-жидкостного сепаратора (отстойника) для разделения двух жидких слоев, которые конденсируются в верхней части. В перегонную установку с обратным холодильником направляют только один из двух жидких слоев. Также существуют высококипящие азеотропы, такие как 20-процентная по массе смесь хлористоводородной

кислоты в воде. Как следует из названия, температура кипения такого азеотропа выше, чем температура кипения любого из его чистых компонентов.

Используемый в настоящем документе термин «сверхкритическая флюидная хроматография» или «СФХ» означает форму нормально-фазовой хроматографии, в которой в качестве подвижной фазы используется сверхкритическая текучая среда, такая как диоксид углерода. Она используется для анализа и очистки термолабильных молекул с низкой и средней молекулярной массой, а также может использоваться для разделения хиральных соединений. Принципы аналогичны принципам высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ); однако в СФХ в качестве подвижной фазы обычно используется углекислый газ; поэтому необходимо обеспечить давление на всем пути хроматографического потока. Поскольку сверхкритическая фаза представляет собой состояние, в котором сходятся свойства жидкости и газа, сверхкритическая флюидная хроматография иногда называется конвергентной хроматографией. Для СФХ с CO_2 используются насосы для диоксида углерода, требованием которых является сохранение поступающего CO_2 и насосных головок холодными для поддержания углекислого газа при температуре и давлении, обеспечивающих его сохранение в жидком состоянии, в котором его можно эффективно дозировать с определенной заданной скоростью потока. Затем CO_2 становится сверхкритическим после инжектора и в термостате колонки, когда температуру и давление, воздействующие на него, повышают выше критической точки жидкости, и достигается сверхкритическое состояние. СФХ в качестве хроматографического процесса сравнивали с процессами, сочетающими в себе способность жидкости растворять матрицу с хроматографическими взаимодействиями и кинетикой газа. Результатом является большая масса на один ввод пробы при сохранении высокой хроматографической эффективности. Как правило, в аналитической СФХ применяют градиентное элюирование с использованием полярного соразтворителя, такого как метанол, возможно со слабой кислотой или основанием при низких концентрациях ~1%. Можно наблюдать, что эффективное количество планшетов на анализ обычно превышает 500 тыс. планшетов на метр материала толщиной 5 мкм. Оператор использует программное обеспечение для установки скорости потока подвижной фазы, состава соразтворителя, обратного давления системы и температуры термостата колонки, которая должна превышать 40°C для достижения сверхкритических условий для CO_2 . Кроме того, СФХ обеспечивает дополнительный параметр управления, давление, благодаря использованию автоматизированного регулятора обратного давления. С технологической точки зрения, СФХ является такой же простой и надежной, как ВЭЖХ, но сбор фракций является более удобным, поскольку первичная подвижная фаза испаряется, оставляя только аналит и небольшой объем полярного соразтворителя. Если CO_2 улавливается на выходе, его можно повторно сжимать и возвращать в цикл, что обеспечивает возможность повторного использования >90% CO_2 . Аналогично ВЭЖХ, в СФХ используются различные способы обнаружения, включая обнаружение в УФ/видимом диапазоне, масс-спектрометрию, обнаружение с помощью плазменно-ионизационного детектора (в

отличие от ВЭЖХ) и испарительное светорассеяние.

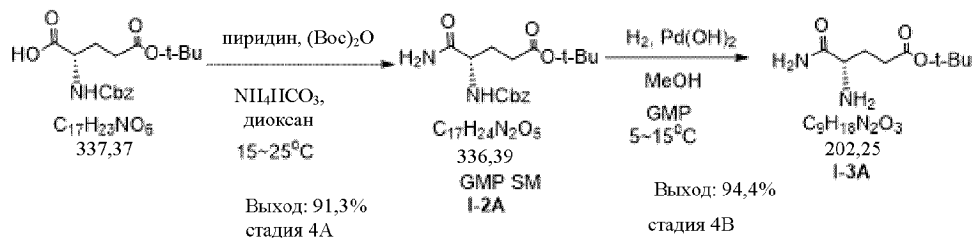
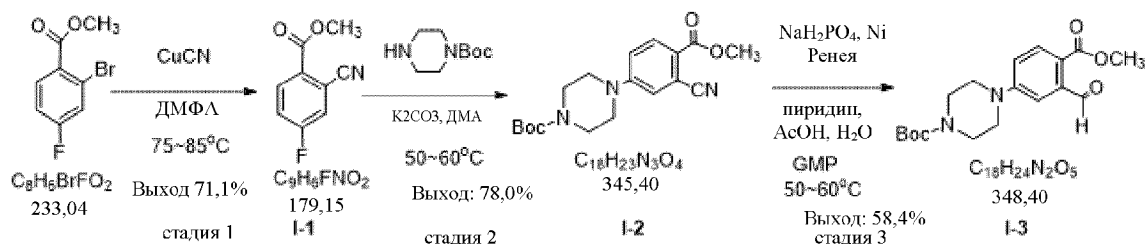
Все процентные значения и соотношения, используемые в данном документе, если не указано иное, выражены по массе. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методики, подходящие для осуществления настоящего изобретения на практике. Приведенные примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего изобретения специалист в данной области техники может идентифицировать и использовать другие компоненты и методики, подходящие для осуществления настоящего изобретения на практике.

Все публикации и патентные документы, цитируемые в настоящем документе, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ была конкретно и в отдельности указана как включенная в данный документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не подразумевает как признание того, что какой-либо из них относится к известному уровню техники, а также не является признанием их содержания или даты. После изложения настоящего изобретения посредством письменного описания, специалистам в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике в различных вариантах реализации, и что приведенное выше описание и приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения следующей формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Способы согласно настоящему изобретению будут лучше понятны со ссылкой на следующие примеры, которые предназначены в качестве иллюстрации, а не ограничения объема настоящей заявки.

Пример 1. Синтез промежуточного соединения I-4



N-(Карбобензилокси)-L-глутаминовая кислота

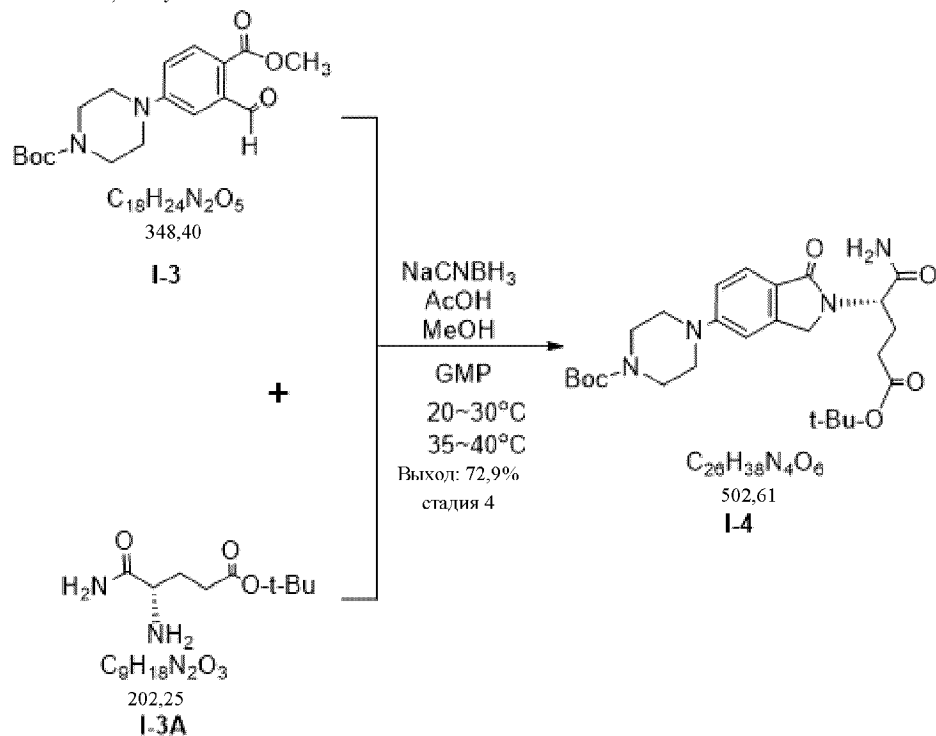
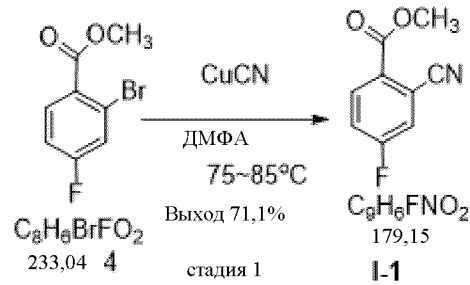


Схема получения промежуточного соединения I-4.

Стадия 1. Получение промежуточного соединения I-1



Цианид меди (I) (55,0 кг) загружали в эмалированный реактор объемом 3000 л и затем в смесь добавляли N, N-диметилформамид (456,0 кг) при 15-30 °С. Из нижнего отверстия барботировали азот каждые 5-10 минут, перемешивали в течение 30 минут. Смесь нагревали до 70-80 °С.

В смесь добавляли метил-2-бром-4-фторбензоат (120,0 кг) со скоростью 70-120 кг/ч при 70-80°C и из нижнего отверстия барботировали азот каждые 1-2 ч.

Осуществляли реакцию в смеси при 75-85°C и отбирали образцы для анализа ВЭЖХ каждые 2-6 ч до тех пор, пока содержание метил-2-бром-4-фторбензоата не составило $\leq 2\%$, или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составляла $\leq 1\%$. *Способ отбора образцов:* брали приблизительно 5 мл смеси, добавляли 3 капли в 20 мл ацетонитрила.

При охлаждении смеси до 15-25 °С из нижнего отверстия барботировали азот каждые 1-2 ч.

В смесь добавляли очищенную воду (1440,0 кг) со скоростью 100-400 кг/ч при 15-25 °С и из нижнего отверстия барботировали азот каждые 1-2 ч. После добавления перемешивали смесь в течение 4 ч и затем брали образцы для анализа ВЭЖХ каждые 1-3 ч до тех пор, пока содержание **промежуточного соединения I-1**, в % мас., не составляло $\leq 0,5\%$, или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составляла $\leq 0,5\%$ мас.

Способ отбора образцов: Брали приблизительно 5 мл смеси, добавляли 3 капли в 20 мл ацетонитрила.

Фильтровали смесь с помощью нутч-фильтра из нержавеющей стали двумя порциями. Осадок на фильтре промывали очищенной водой (240,0 кг x 2) для каждой порции. Затем осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (663,8 кг) до по существу полного растворения осадка на фильтре. Затем фильтрат переносили в эмалированный реактор объемом 5000 л.

Смесь концентрировали при $T_{\text{внутр.}} \leq 40$ °С ($T_{\text{рубашки}} \leq 50$ °С) при пониженном давлении ($P \leq -0,08$ МПа) до остаточного объема 180 л - 300 л (1,5-2,5 об.).

В смесь добавляли этилацетат (2160,0 кг) смесь при 15-30°C и затем перемешивали смесь в течение более 3 ч.

Органическую фазу промывали раствором хлорида аммония (825,0 кг+825,0 кг+825,6 кг) при 15-30°C и перемешивали в течение 1-2 ч, и отстаивали до расслоения

смеси, с последующим разделением. Примечание: раствор хлорида аммония получали из хлорида аммония (675,6 кг) и очищенной воды (1800,0 кг).

Органическую фазу промывали раствором карбоната натрия (930,0 кг+930,0 кг) при 15-30°C и перемешивали в течение 2-3 ч, а затем отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Примечание: раствор карбоната натрия получали из карбоната натрия (60,0 кг) и очищенной воды (1800,0 кг).

Органическую фазу промывали раствором хлорида натрия (816,0 кг) при 15-30°C и перемешивали в течение 1-2 ч, а затем отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Примечание: раствор хлорида натрия получали из хлорида натрия (216,0 кг) и очищенной воды (600,0 кг).

Смесь концентрировали при $T_{\text{внутр.}} \leq 40$ °C ($T_{\text{рубашки}} \leq 50$ °C) при пониженном давлении ($P \leq -0,08$ МПа) до остаточного объема 180 л - 300 л (1,5-2,5 об.). В смесь добавляли гептан (160,0 кг) при 15-45 °C. Смесь концентрировали при $T_{\text{внутр.}} \leq 40$ °C ($T_{\text{рубашки}} \leq 50$ °C) при пониженном давлении ($P \leq -0,08$ МПа) до остаточного объема 100-150 л. В смесь добавляли гептан (163,0 кг) при 15-45 °C. Брали образцы смеси для анализа ВЭЖХ до тех пор, пока остаточное содержание этилацетата не составило $\leq 5\%$.

Способ отбора образцов: брали приблизительно 5 мл надосадочной жидкости для анализа остаточного этилацетата.

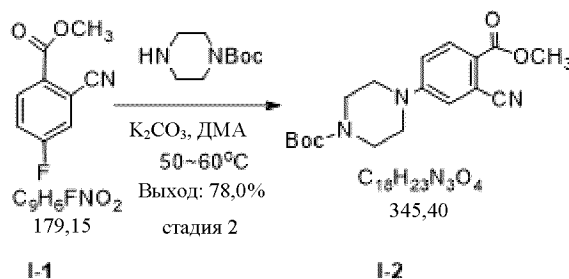
При нагревании смеси до 60-70 °C из нижнего отверстия барботировали азот каждые 1-2 ч и поддерживали в течение более 4 ч.

При охлаждении смеси до 15-25 °C со скоростью 10-15 °C/ч из нижнего отверстия барботировали азот каждые 1-2 ч и поддерживали в течение 2 часов.

Фильтровали смесь по частям, используя нутч-фильтр из нержавеющей стали. Брали образцы осадка на фильтре для анализа чистоты **промежуточного соединения I-1** до тех пор, пока чистота **промежуточного соединения I-1** не достигала $\geq 98\%$.

Масса: 65,6 кг, скорректированная 63,5 кг. Мас. %: 96,82%. Выход: 71,1%. Чистота: 100%. Физическое состояние: Беловатое твердое вещество

Стадия 2: Получение промежуточного соединения I-2



В чистом и сухом эмалированном реакторе 1 объемом 500 л подтверждали содержание кислорода $\leq 1,0\%$.

В эмалированный реактор 1 загружали N, N-диметилацетамид (177,4 кг) при 15-30 °C. Брали образцы смеси для анализа KF до достижения значения $\text{KF} \leq 0,05\%$.

Промежуточное соединение I-1 (65,0 кг) и трет-бутил-1-пиперазинкарбоксилат

(99,0 кг) добавляли в смесь через воронку для порошков и затем перемешивали в течение 0,5 ч, добавляли в смесь карбонат калия (400 меш) (75,0 кг) через воронку для порошков, из нижнего клапана через смесь барботировали азот каждые 0,5-1 ч.

Смесь нагревали до 50-60°C. Через смесь барботировали азот из нижнего клапана каждые 0,5-1 ч.

Оставляли смесь для протекания реакции при 50-60 °С. Через 6 ч брали образцы смеси каждые 2-6 ч для анализа ВЭЖХ до тех пор, пока % площади исходного материала не составил $\leq 1\%$ площади, или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составила $\leq 0,5\%$.

Способ отбора образцов: Брали приблизительно 5 мл смеси и отправляли на анализ.

Охлаждали смесь до 20-40 °С.

Смесь в эмалированном реакторе 1 фильтровали через нутч-фильтр из нержавеющей стали вместимостью 1000 л. Фильтрат добавляли в приемный резервуар 1 для временного хранения. Добавляли N, N-диметилацетамид (60,0 кг) в эмалированный реактор 1, осадок на фильтре добавляли в смесь через воронку для порошков и затем перемешивали в течение 0,5-1 ч, через смесь барботировали азот из нижнего клапана каждые 20-30 мин. Фильтровали смесь, используя нутч-фильтр из нержавеющей стали. Фильтрат добавляли в приемный резервуар 1 для временного хранения.

Добавляли очищенную воду (754,0 кг) в эмалированный реактор 2 при 20-30 °С. Смесь из приемного резервуара 1 добавляли в эмалированный реактор 2 с базовой скоростью 40-60 кг/ч при 20-30 °С.

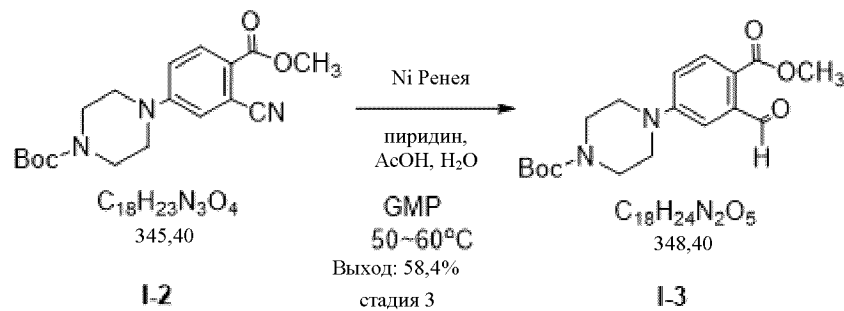
Смесь перемешивали при 20-30°C для кристаллизации. Через 2 ч брали образцы смеси каждые 2-6 ч для анализа мас. % в исходном растворе до тех пор, пока его значение не составило $\leq 0,2\%$ мас., или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составила $\leq 0,5\%$.

Смесь в эмалированном 1 фильтровали с помощью центрифуги из нержавеющей стали объемом 1000 л при 20-30°C. В эмалированный реактор 2 добавляли очищенную воду (283,0 кг). Затем в реактор 2 через воронку добавляли полученный осадок при перемешивании. Воронку для порошка промывали очищенной водой (5,0 кг) для удаления остаточного твердого вещества. Смесь перемешивали в течение 2-3 ч, барботировали N₂ каждые 0,5-1 ч. Смесь в эмалированном реакторе 2 фильтровали с помощью центрифуги из нержавеющей стали.

Твердое вещество сушили в ротационной конической сушилке при $T \leq 45$ °С, $P \leq 0,06$ МПа, смесь продували азотом каждые 1-2 ч, через 8 ч брали образцы твердого вещества для анализа методом Карла Фишера («KF») каждые 4-8 ч до значения KF $\leq 5\%$. После высушивания смесь охлаждали до 20-30 °С.

Масса: 99,6 кг, скорректированная 94,6 кг. Выход: 78,0%. Чистота: 100%.
Физическое состояние: белое твердое вещество.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения I-3



В чистом и сухом эмалированном реакторе 1 объемом 3000 л подтверждали содержание кислорода $\leq 1,0\%$. В эмалированный реактор 1 загружали очищенную воду (630,8 кг) при 20-30 °С.

В смесь добавляли уксусную кислоту (510,6 кг), а затем в смесь медленно добавляли пиридин (45,8 кг) при 20-30 °С.

Промежуточное соединение I-2 (63,2 кг) добавляли в вышеуказанный эмалированный реактор 1 через воронку для порошков. В смесь добавляли никель ТК-630 (35,4 кг) через воронку для порошков, промывали воронку для порошков очищенной водой (16,0 кг), через смесь барботировали азот из нижнего клапана каждые 0,5-1 ч. Смесь нагревали до 50-60 °С.

Оставляли смесь для протекания реакции при 50-60 °С. Через 1 ч брали образцы смеси каждые 1-3 ч для анализа ВЭЖХ до тех пор, пока % площади **промежуточного соединения I-2** не составил $\leq 20\%$, % площади **промежуточного соединения I-3** не составил $\geq 70\%$, или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составила $\leq 2\%$.

Способ отбора образцов: Помещали приблизительно 0,5 мл смеси в 10 мл АСН, фильтровали, собирали фильтрат и отправляли на анализ.

Смесь быстро охлаждали до 20-30 °С, в то же время в смесь добавляли изопропилацетат (329,4 кг) при охлаждении, перемешивали смесь в течение 0,5-1 ч.

Фильтровали смесь через нутч-фильтр из нержавеющей стали объемом 1000 л. В эмалированный реактор 1 добавляли изопропилацетат (218,0 кг), затем промывочный раствор переносили в нутч-фильтр из нержавеющей стали для промывания осадка на фильтре. Фильтрат переносили в эмалированный реактор 2 объемом 3000 л для временного хранения.

Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 20-30°C и затем отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Нижнюю водную фазу переносили в эмалированный реактор 1 для временного хранения. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения. Нижнюю водную фазу переносили в эмалированный реактор 1 для временного хранения.

Водную фазу в эмалированном реакторе 1 экстрагировали с помощью IPAC (437,4 кг) при 20-30 °С, перемешивали смесь в течение по меньшей мере 0,5 ч и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения.

Добавляли раствор карбоната натрия (900,0 кг) в эмалированный реактор 2 с базовой скоростью 100-150 кг/ч, перемешивали смесь в течение по меньшей мере 0,5 ч и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения. Примечание: раствор карбоната натрия получали из карбоната натрия (300,0 кг) и очищенной воды (1500,0 кг).

Добавляли раствор карбоната натрия (579,8 кг) в эмалированный реактор 2 при 10-20 °С, доводили рН смеси до 8-9 (проверяли водную фазу) с базовой скоростью 100-150 кг/ч, перемешивали смесь в течение по меньшей мере 0,5 ч и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения.

Добавляли раствор моногидрата лимонной кислоты (900,6 кг) в эмалированный реактор 2 при 10-20 °С, перемешивали смесь в течение по меньшей мере 0,5 ч и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения. Примечание: раствор моногидрата лимонной кислоты получали из моногидрата лимонной кислоты (275,0 кг) и очищенной воды (1536,0 кг).

Добавляли раствор моногидрата лимонной кислоты (724,6 кг) в эмалированный реактор 2, рН смеси доводили до 1-2 (проверяли водную фазу) и затем перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения.

В эмалированный реактор через фильтр для жидких веществ добавляли раствор бикарбоната натрия (320,0 кг) при 10-20 °С, перемешивали смесь в течение по меньшей мере 0,5 ч и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Брали образцы водной фазы для анализа рН до $\text{pH} \geq 7$. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения. Примечание: раствор бикарбоната натрия получали из бикарбоната натрия (21,0 кг) и очищенной воды (300,0 кг).

Раствор хлорида натрия (750,2 кг) добавляли в эмалированный реактор 2, а затем перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением при 20-30 °С. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения. Брали образцы водной фазы для анализа рН до $\text{pH} \geq 7$. Примечание: раствор хлорида натрия получали из хлорида натрия (150,2 кг) и очищенной воды (605,0 кг).

Смесь концентрировали при $T \leq 40^\circ\text{C}$ при пониженном давлении ($P \leq -0,08$ МПа) до остаточного объема 1-1,5 об. На более поздней стадии концентрирования смеси было меньше, ее переносили в эмалированный реактор 3 емкостью 200 л для продолжения концентрирования. Смесь доводили до $T \leq 30^\circ\text{C}$. В смесь добавляли ДХМ (78,0 кг) при $T \leq 30^\circ\text{C}$, перемешивали смесь до однородности.

В хроматографические колонки добавляли силикагель (270,0 кг) (200-300 меш), а

затем на силикагель добавляли хлорид натрия (40,0 кг) (5-15 см), и затем на хлорид натрия помещали один слой фильтровальной ткани и оконное стекло, вакуумировали в течение 4-6 ч.

Многokrратно добавляли NaCl пресс в колонку с н-гептаном (814,8 кг), поверх хлорида натрия помещали один слой фильтровальной ткани, выдерживали 40-80 кг н-гептана на верхнем слое колонки, а затем добавляли в колонку смесь после концентрирования.

Колонку с силикагелем элюировали промывочным раствором, отслеживали элюент с помощью ТСХ каждый раз, когда получали 100-400 л элюента, до тех пор, пока не оставалось остаточного **промежуточного соединения I-3**. Примечание: Промывочный раствор получали из изопропилацетата (1349,4 кг+361,6 кг) и н-гептана (3727,0 кг+2701,0 кг).

Смесь переносили в эмалированный реактор 4 объемом 2000 л.

Смесь концентрировали при $T \leq 40^\circ\text{C}$ при пониженном давлении ($P \leq -0,08$ МПа) до остаточного объема 120 л - 180 л (от 4 об. до 5 об.). В смесь добавляли н-гептан (208,0 кг+208,4 кг) с базовой скоростью 40-60 кг/ч при $T \leq 40^\circ\text{C}$. Брали образцы смеси для анализа остаточного количества изопропилацетата, пока остаточное количество изопропилацетата не составило $\leq 1\%$. Охлаждали смесь до $0-10^\circ\text{C}$.

Смесь перемешивали при $0-10^\circ\text{C}$ для кристаллизации. Через 4 ч брали образцы смеси каждые 2-6 ч для анализа мас. % исходного раствора до тех пор, пока его значение не составило $\leq 0,2\%$ мас., или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составила $\leq 0,5\%$.

Фильтровали смесь через нутч-филтриз нержавеющей стали объемом 500 л. Осадок на фильтре оставляли в нутч-филтре из нержавеющей стали.

Твердое вещество сушили при $T \leq 40^\circ\text{C}$ при пониженном давлении ($P \leq -0,06$ МПа), через 10 ч брали образцы твердого вещества для анализа каждые 4-8 ч до тех пор, пока остаточное содержание н-гептана не составило $\leq 0,5\%$, а остаточное содержание изопропилацетата не составило $\leq 0,5\%$, KF $\leq 0,5\%$. После высушивания смесь охлаждали до $20-30^\circ\text{C}$.

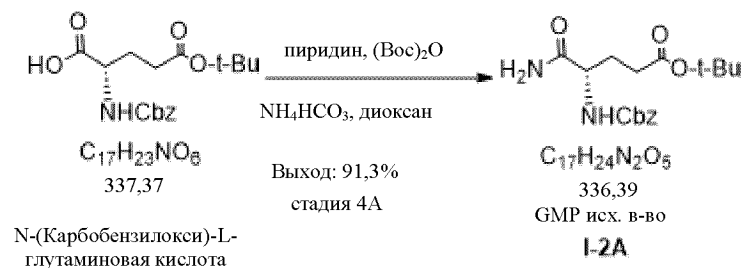
Масса: 36,0 кг, скорректированная 35,5 кг. Выход: 58,4%. Чистота: 99%. Анализ: 98,61%. Физическое состояние: Желтое твердое вещество.

Способы получения **промежуточного соединения I-3** также осуществляли в соответствии с тем же способом, что и выше, но с использованием 2,6-лутидина и пропионовой кислоты, как описано ниже:

	Условия
1	Никель ТК-63D, 0,77 г/г, 50~60 °C, 0,73 об. 2,6-лутидина; 9 об. пропионовой кислоты;

	10,5 об. воды
2	Никель ТК-63D, 0,77 г/г, 50~60 °С, 0,73 об. 2,6-лутидина; 9 об. пропионовой кислоты; 5,5 об. воды
3	Никель ТК-63D, 0,77 г/г, 50~60 °С, 0,73 об. 2,6-лутидина; 9 об. пропионовой кислоты; 15,5 об. воды

Стадия 4А: Получение промежуточного соединения I-2А



В чистом и сухом эмалированном реакторе 1 объемом 3000 л подтверждали содержание кислорода $\leq 1,0\%$.

1,4-Диоксан (679,8 кг) загружали в эмалированный реактор 1 при 15-25 °С. Брали образцы смеси для анализа чистоты методом КФ до достижения $\text{KF} \leq 0,1\%$. Значение КФ составляло 0,36%, в смесь добавляли дополнительное количество 1,4-диоксана (679,8 кг) и затем брали образцы до $\text{KF} \leq 0,1\%$.

Через воронку для твердых веществ в смесь по частям добавляли N-(карбобензилокси)-L-глутаминовую кислоту (110,1 кг) с интервалом 5-10 мин при 15-25 °С, после добавления через смесь барботировали азот из нижнего клапана в течение 2-3 мин и затем перемешивали в течение 20-30 мин до тех пор, пока смесь не стала по существу прозрачной.

В смесь с помощью насоса добавляли пиридин (6,6 кг) при 15-25 °С. Через воронку для порошков в смесь добавляли бикарбонат аммония (34,0 кг), через смесь барботировали азот из нижнего клапана каждые 0,5-1 ч.

В смесь медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (92,4 кг) при 15-25 °С с базовой скоростью 15-25 кг/ч, через смесь барботировали азот из нижнего клапана каждые 0,5-1 ч.

Обеспечивали взаимодействие смеси при 15-25 °С. Через 10 ч брали образцы смеси каждые 2-6 ч для анализа методом ВЭЖХ до тех пор, пока % площади N-

(карбобензилокси)-L-глутаминовой кислоты не составил $\leq 1\%$ площади.

Способ отбора образцов: Брали приблизительно 5 мл смеси и отправляли на анализ.

В смесь добавляли очищенную воду (440,0 кг) и этилацетат (581,2 кг) при 15-25 °С.

Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч при 15-25°С и затем отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Нижнюю водную фазу переносили в эмалированный реактор 2.

Водную фазу в эмалированном реакторе 2 экстрагировали этилацетатом (297,2 кг) при 15-25°С и затем перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч, и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Органическую фазу переносили в эмалированный реактор 2, объединяли с органической фазой для временного хранения.

Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе для временного хранения.

В эмалированный реактор добавляли раствор бикарбоната калия для промывания при 15-25 °С, перемешивали в течение 1-1,5 ч и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения. Примечание: раствор бикарбоната калия получали из бикарбоната калия (11,0 кг) и очищенной воды (100,0 кг).

Добавляли раствор моногидрата лимонной кислоты в эмалированный реактор 2 при 15-25°С и перемешивали в течение по меньшей мере 1 ч, и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 2 для временного хранения. Примечание: раствор моногидрата лимонной кислоты получали из моногидрата лимонной кислоты (27,5 кг) и очищенной воды (275,0 кг).

В эмалированный реактор 2 добавляли раствор хлорида натрия при 15-25°С и затем перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч, и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением. Брали образцы водной фазы для анализа рН до достижения рН=6-8. При рН=5 промывали органическую фазу раствором хлорида натрия до достижения рН водной фазы 6-8. Примечание: раствор хлорида натрия получали из хлорида натрия (83,0 кг x 3+84,0 кг) и очищенной воды (250,0 кг x 3+252,0 кг).

Концентрировали смесь при $T \leq 30^\circ\text{C}$ при пониженном давлении ($P \leq -0,08$ МПа) до тех пор, пока не осталось 495,5-605,6 л (4,5 об. - 5,5 об.). В смесь добавляли н-гептан (752,4 кг+546,4 кг) с базовой скоростью 150-200 кг/ч, перемешивали смесь до прозрачности. Брали образцы смеси для анализа остаточного содержания этилацетата до остаточного содержания этилацетата $\leq 1\%$.

Смесь доводили до 40-45 °С, выдерживали в течение 0,5-1 ч, медленно охлаждали смесь до 0-10°С с базовой скоростью 5-15 °С/ч, выдерживали в течение 2 ч, брали образцы смеси каждые 2-6 ч для анализа маточного раствора в мас. % до достижения значения $\leq 0,3\%$ мас., или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не

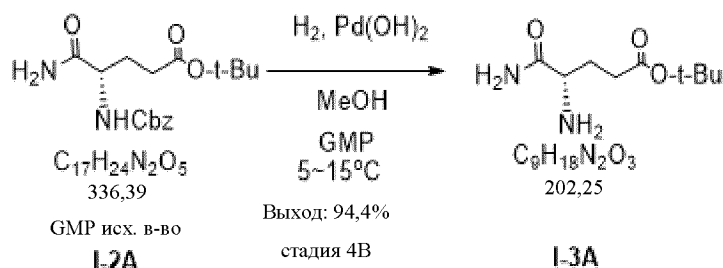
составила $\leq 0,3\%$.

Смесь фильтровали с помощью центрифуги из нержавеющей стали Ф1250. После фильтрования, если в реакторе оставалось много твердых веществ, реактор сначала промывали маточным раствором.

Твердое вещество сушили с помощью ротационной конической сушилки при $T \leq 40\text{ }^\circ\text{C}$, $P \leq 0,06\text{ МПа}$, через 10 ч брали образцы твердого вещества для анализа методом КФ и анализа остаточного содержания растворителей каждые 4-8 ч до тех пор, пока остаточное содержание н-гептана не составило $\leq 0,5\%$, остаточное содержание этилацетата не составило $\leq 0,5\%$, значение КФ не составило $\leq 0,5\%$. После высушивания твердое вещество охлаждали до $20\text{-}30\text{ }^\circ\text{C}$.

Масса: 100,1 кг. Выход: 91,3%. Чистота: 100,0%. Физическое состояние: Белое твердое вещество.

Стадия 4В: Получение промежуточного соединения I-3А



В чистом и сухом автоклавном реакторе 1 емкостью 300 л подтверждали содержание кислорода $\leq 1,0\%$.

В автоклавный реактор 1 добавляли метанол (118,6 кг). Брали образцы смеси для анализа методом КФ до значения КФ $\leq 0,1\%$.

Промежуточное соединение I-2А (50,2 кг) добавляли в автоклавный реактор 1 через воронку для порошков при $10\text{-}30^\circ\text{C}$ и затем перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч.

Автоклавный реактор 1 продували азотом через подповерхностную трубу до $0,10\text{-}0,20\text{ МПа}$, затем сбрасывали давление до $0,02\text{-}0,05\text{ МПа}$. Описанный прием повторяли 3 раза. Отслеживали содержание кислорода до тех пор, пока оно не составило $\leq 1,0\%$ после обмена.

В автоклавный реактор 1 добавляли 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2,56 кг) $10\text{-}30\text{ }^\circ\text{C}$.

Автоклавный реактор 1 продували азотом через подповерхностную трубу до $0,10\text{-}0,20\text{ МПа}$, затем сбрасывали давление до $0,02\text{-}0,05\text{ МПа}$. Описанный прием повторяли 3 раза. Отслеживали содержание кислорода до тех пор, пока оно не составило $\leq 1,0\%$ после обмена.

Смесь доводили до $5\text{-}15\text{ }^\circ\text{C}$.

Автоклавный реактор 1 продували водородом через подповерхностную трубу до $0,15\text{-}0,30\text{ МПа}$, затем сбрасывали давление до $0,03\text{-}0,04\text{ МПа}$. Описанный прием повторяли 5 раз. Во время последнего обмена давление водорода повышали до $0,9\text{-}1,1$

МПа.

Оставляли смесь для протекания реакции при 5-15 °С. Поддерживали давление водорода при 0,9-1,1 МПа (целевое значение: 1,0 МПа). (Каждые 6-10 ч сбрасывали давление до 0,03-0,04 МПа, продували смесь водородом через подповерхностную трубу до 0,9-1,1 МПа, затем сбрасывали давление до 0,03-0,04 МПа). Через 6 ч брали образцы смеси каждые 2-6 ч для количественного анализа промежуточного **соединения I-2A** до тех пор, пока количественный анализ **промежуточного соединения I-2A** не показал $\leq 1,0\%$.

Способ отбора образцов: Брали 5 мл смеси, фильтровали смесь и отправляли фильтрат на анализ.

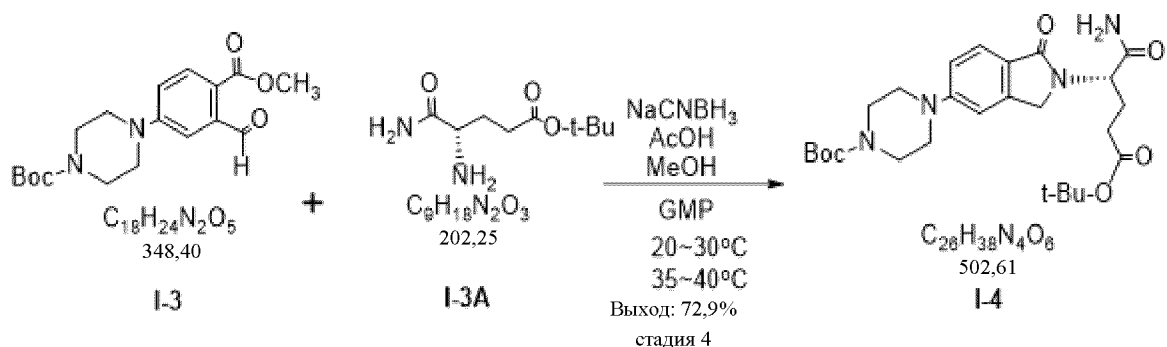
Давление в автоклавном реакторе 1 сбрасывали с помощью азота, проходящего по подповерхностной трубе, до 0,02-0,05 МПа, затем нагнетали давление до 0,2-0,3 МПа. Описанный прием повторяли 8 раз. Анализировали смесь до содержания $\leq 1,0\%$ и содержания водорода $\leq 1,0\%$ после обмена.

Фильтровали смесь, используя нутч-фильтр из нержавеющей стали DN500. В автоклавный реактор 1 добавляли метанол (3,96 кг), а затем предварительно охлаждали до $T \leq 15$ °С, затем пропитывали осадок на фильтре.

Промежуточное соединение переносили в эмалированный реактор 2 объемом 1000 л, охлаждали смесь до -10-10°С для временного хранения.

Масса: 160,0 кг, скорректированная 28,5 кг. Выход: 94,4%. Анализ: 17,81%. Чистота: 99,2%. Физическое состояние: Бесцветная жидкость.

Стадия 4: Получение промежуточного соединения I-4



Раствор **промежуточного соединения I-3A** в метаноле (79,2 кг, скорректированная масса 76,8 кг) загружали в эмалированный реактор 1 емкостью 1000 л, смесь довели до 0-10 °С.

В полученную смесь добавляли **промежуточное соединение I-3** (79,2 кг) через воронку для порошков при 0-10 °С. С помощью насоса в смесь добавляли уксусную кислоту (15,2 кг) при 0-10 °С.

Смесь нагревали до 20-30 °С. Оставляли смесь для взаимодействия при 20-30 °С. Перемешивали смесь в течение 8 ч.

В эмалированный реактор 2 емкостью 200 л добавляли метанол (63,0 кг). Брали

образцы смеси для анализа методом KF до значения $KF \leq 0,1\%$.

В эмалированный реактор 2 через воронку для порошков добавляли цианоборгидрид натрия (10,4 кг). Перемешивали смесь до прозрачного состояния и хранили для последующего применения.

Смесь охлаждали до 5-10 °С. В эмалированный реактор 1 добавляли раствор цианоборгидрида натрия в метаноле с базовой скоростью 5-25 кг/ч, а затем перемешивали в течение по меньшей мере 1 ч.

Смесь в эмалированном реакторе 1 нагревали до 20-30 °С. Оставляли смесь для взаимодействия при 20-30 °С. Через 3 часа брали образцы смеси каждые 1-3 часа для анализа ВЭЖХ до тех пор, пока % площади **промежуточного соединения I-3** не составил $\leq 2\%$.

Способ отбора образцов: брали приблизительно 5 мл смеси, разбавляли в 20 мл ацетонитрила, фильтровали и отправляли фильтрат на анализ.

Нагревали смесь до 35-40 °С. Оставляли смесь для протекания реакции при 35-40 °С. Через 10 ч брали образцы смеси каждые 2-6 ч для анализа ВЭЖХ до тех пор, пока % площади промежуточного соединения 1 не составил $\leq 3\%$, или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составила $\leq 0,5\%$.

Способ отбора образцов: Брали приблизительно 5 мл смеси, разбавляли в 20 мл ацетонитрила, фильтровали и отправляли фильтрат на анализ.

В эмалированный реактор 1 добавляли очищенную воду (160,0 кг), перемешивали смесь в течение 30 мин, через смесь барботировали азот из нижнего клапана для дегазирования в течение 2-4 ч, отслеживали содержание водорода до ≤ 1000 м.д.

Смесь концентрировали при $T_{\text{внутр.}} \leq 40$ °С ($T_{\text{рубашки}} \leq 50$ °С) при пониженном давлении ($P \leq -0,08$ МПа) до остаточного объема 2-3 об. В смесь добавляли этилацетат (286,2 кг+285,2 кг+427,4 кг) при $T \leq 40$ °С.

Переносили смесь в эмалированный реактор 2 объемом 5000 л при $T \leq 40$ °С. В эмалированный реактор 1 добавляли этилацетат (751,6 кг) при $T \leq 40$ °С, перемешивали смесь в течение 10 мин, переносили смесь в эмалированный реактор 2.

Перемешивали смесь в течение по меньшей мере 1 ч при температуре от 15°С до 30 °С.

Смесь фильтровали с помощью 1000 л нутч-фильтра с пластмассовой облицовкой, соединенный в задней части с фильтром для жидких материалов с пластмассовой облицовкой. В эмалированный реактор 2 добавляли этилацетат (142,6 кг), затем промывочный раствор переносили в нутч-фильтр с пластмассовой облицовкой, промывали осадок на фильтре.

Отфильтрованную смесь переносили в эмалированный реактор 3 объемом 5000 л при 20-30 °С. Отстаивали смесь до расслоения с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 3 для временного хранения.

В эмалированный реактор 3 добавляли раствор хлорида натрия (618,0 кг x 2) при 15-30°С и затем перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч, и отстаивали до

расслоения смеси, с последующим разделением. Верхнюю органическую фазу оставляли в эмалированном реакторе 3 для временного хранения. В реактор 3 добавляли очищенную воду (396,0 кг) и затем перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 ч, и отстаивали до расслоения смеси, с последующим разделением.

Верхнюю органическую фазу оставляли в реакторе 3. Примечание: раствор хлорида натрия получали из хлорида натрия (474,2 кг) и очищенной воды (1582,0 кг).

В смесь добавляли силикагель, модифицированный сульфгидрильными группами (16,0 кг). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 2 ч.

Целит (10,0 кг) добавляли в нутч-фильтр с пластмассовой облицовкой объемом 1000 л (2 см). В эмалированный реактор 3 добавляли этилацетат (144,0 кг), затем промывочный раствор переносили в нутч-фильтр с пластмассовой облицовкой, промывали осадок на фильтре. Затем фильтрат переносили в эмалированный реактор 4 объемом 3000 л.

Смесь концентрировали при $T_{\text{внутр.}} \leq 40 \text{ } ^\circ\text{C}$ ($T_{\text{рубашки}} \leq 50 \text{ } ^\circ\text{C}$) при пониженном давлении ($P \leq -0,08 \text{ МПа}$) до остаточного объема (4 об. - 6 об.). Смесь доводили до 40-50 $^\circ\text{C}$, в смесь через фильтр для жидких материалов добавляли толуол (688,8 кг+689,2 кг+689,8 кг) с базовой скоростью от 50 до 100 кг/ч. Брали образцы смеси для анализа остаточного содержания этилацетата.

Смесь доводили до 20-30 $^\circ\text{C}$. В смесь добавляли н-гептан (542,0 кг) при 20-30 $^\circ\text{C}$ через фильтр для жидких материалов.

Смесь доводили до 20-30 $^\circ\text{C}$. Перемешивали при 20-30 $^\circ\text{C}$ для кристаллизации. Через 6 ч брали образцы смеси каждые 1-3 ч для анализа мас. % **промежуточного соединения I-4** в исходном растворе до тех пор, пока его содержание не составило $\leq 1\%$ мас., или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составила $\leq 0,5\%$.

Фильтровали смесь через нутч-фильтр из нержавеющей стали объемом 1000 л. В эмалированный реактор 4 объемом 3000 л через фильтр для жидких материалов добавляли толуол (52,0 кг+135,0 кг) и н-гептан (122,0 кг+135,0 кг) (1 об.:3 об.), затем переносили промывочный раствор в нутч-фильтр из нержавеющей стали через фильтр для жидких материалов, промывали осадок на фильтре.

В эмалированный реактор 4 объемом 3000 л через фильтр для жидких материалов добавляли н-гептан (134,6 кг), затем переносили промывочный раствор в нутч-фильтр из нержавеющей стали через фильтр для жидких материалов, промывали осадок на фильтре два раза.

В эмалированный реактор 4 через фильтр для жидких материалов добавляли этилацетат (640,6 кг). Затем в смесь добавляли осадок на фильтре, через смесь барботировали азот из нижнего клапана каждые 0,5-2 ч и перемешивали в течение 4-8 ч при 30-40 $^\circ\text{C}$.

Смесь концентрировали при $T_{\text{внутр.}} \leq 40 \text{ } ^\circ\text{C}$ ($T_{\text{рубашки}} \leq 50 \text{ } ^\circ\text{C}$) при пониженном давлении ($P \leq -0,08 \text{ МПа}$) до остаточного объема 158,4-316,8 л (2 об. - 4 об.). В смесь

добавляли этилацетат (640,8 кг) при 30-40 °С. Смесь концентрировали при $T_{\text{внутр.}} \leq 40$ °С ($T_{\text{рубашки}} \leq 50$ °С) при пониженном давлении ($P \leq -0,08$ МПа) до остаточного объема 237,6-396 л (3 об. - 5 об.).

В полученную смесь через фильтр для жидких материалов добавляли н-гептан (484,8 кг) при 20-30°С с базовой скоростью 50-100 кг/ч.

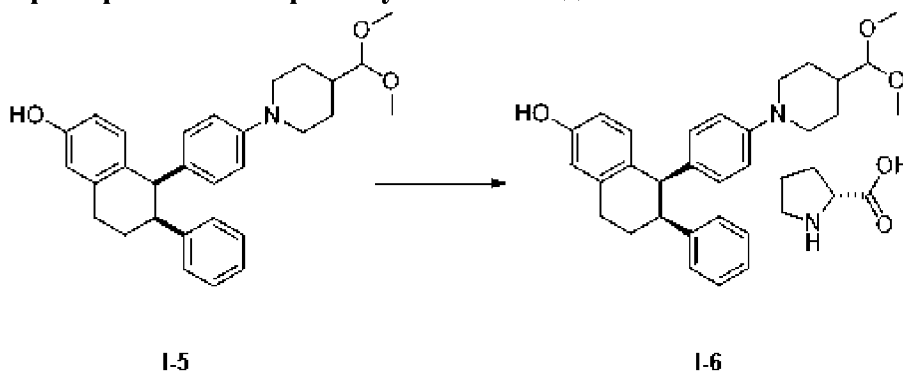
Смесь перемешивали при 20-30°С для кристаллизации. Через 4 ч брали образцы смеси каждые 1-3 ч для анализа мас. % **промежуточного соединения I-4** в исходном растворе до тех пор, пока его содержание не составило $\leq 1\%$ мас., или пока разница между двумя последовательно взятыми образцами не составила $\leq 0,5\%$.

Фильтровали смесь через нутч-фильтр из нержавеющей стали объемом 1000 л. Осадок на фильтре промывали н-гептаном (79,2 кг). Брали образец осадка на фильтре для определения чистоты и остаточного содержания толуола.

Твердое вещество сушили при $T_{\text{рубашки}} \leq 40$ °С, через 10 ч брали образцы твердого вещества для анализа каждые 4-8 ч до тех пор, пока остаточное содержание метанола не составило $\leq 0,4\%$, остаточное содержание этилацетата не составило $\leq 0,4\%$, остаточное содержание толуола не составило $\leq 0,4\%$, и остаточное содержание н-гептана не составило $\leq 0,4\%$. После высушивания смесь охлаждали до 20-30 °С.

Масса: 83,3 кг. Выход: 72,9%. Чистота: 99,8%. Физическое состояние: Беловатое твердое вещество.

Пример 2. Синтез промежуточного соединения I-6



В сосуд загружали 2-пропанол (74 л) при 25°С и при перемешивании добавляли **промежуточное соединение I-5** (4,903 кг) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (ВНТ) (23,9 г), и добавляли 2-метил-ТГФ (37 л).

Суспензию нагревали до кипения с обратным холодильником (внутр. $T=80$ °С) в течение 74 мин, установив температуру рубашки на 105 °С.

Через 6 мин кипения с обратным холодильником получали прозрачный раствор и понижали внутреннюю температуру до 77°С в течение 32 мин (мин. температура рубашки 65 °С). *Примечание: важно, чтобы больше не присутствовали твердые вещества, поскольку они могут действовать как затравочные кристаллы для рацемата.*

Получали раствор D-пролина (706 г) в воде (1,4 л) и 10% полученного раствора пролина добавляли в раствор **промежуточного соединения I-5** в течение 1 мин.

Затем в раствор добавляли затравочные кристаллы (**промежуточное соединение I-**

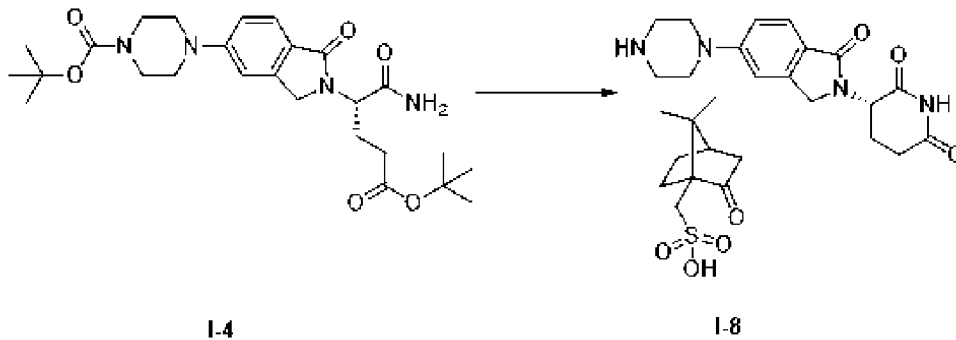
6, 9,21 г). Затравки растворялись в течение примерно 1-2 минут. Добавляли вторую порцию, 10% раствора пролина в раствор **промежуточного соединения I-5** в течение 2 мин. Затем в коричневый раствор добавляли вторую порцию затравочных кристаллов (**промежуточное соединение I-6**, 9,30 г) с мгновенным получением слегка мутной суспензии.

Через 7 минут добавляли оставшееся количество раствора D-пролина в течение 7 мин.

Колбу с раствором пролина промывали 2-пропанолом (0,8 л), который добавляли в указанный сосуд. Коричневую суспензию оставляли для созревания на 25 мин при внутренней температуре 75 °С. Суспензию охлаждали до 27°С в течение 75 мин. Как только была достигнута внутренняя температура 27 °С, суспензию фильтровали. Время фильтрации (без промывки) составляло 45 мин (диаметр фильтра 30 см). Трижды промывали осадок на фильтре 2-PrOH (каждый раз по 5,0 л) и предварительно сушили в течение примерно 32 минут на фильтре.

Неочищенное вещество последовательно сушили в вакууме (<10 мбар) при 45 °С. Получали 2,564 кг (42%) беловатого твердого вещества.

Пример 3. Синтез промежуточного соединения I-8



В сосуд загружали ацетонитрил (50,0 л) при 25°С и добавляли **промежуточное соединение I-4** (7,053 кг) при перемешивании. Добавляли ДМФА (14,0 л), затем CSA (7,350 кг). Еще один раз добавляли ацетонитрил (7,0 л).

Прозрачный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 68 мин, установив температуру рубашки на 100 °С. Во время нагревания наблюдали небольшое пенообразование.

В течение 4 ч 53 мин отгоняли 37,5 л растворителя (внутр. Т: от 85 до 86 °С). В течение указанного времени 5 порциями добавляли ацетонитрил (5×7,5 л) для поддержания примерно постоянной концентрации реакционной смеси. Ионно-парная хроматография 1 показала превращение на 69%.

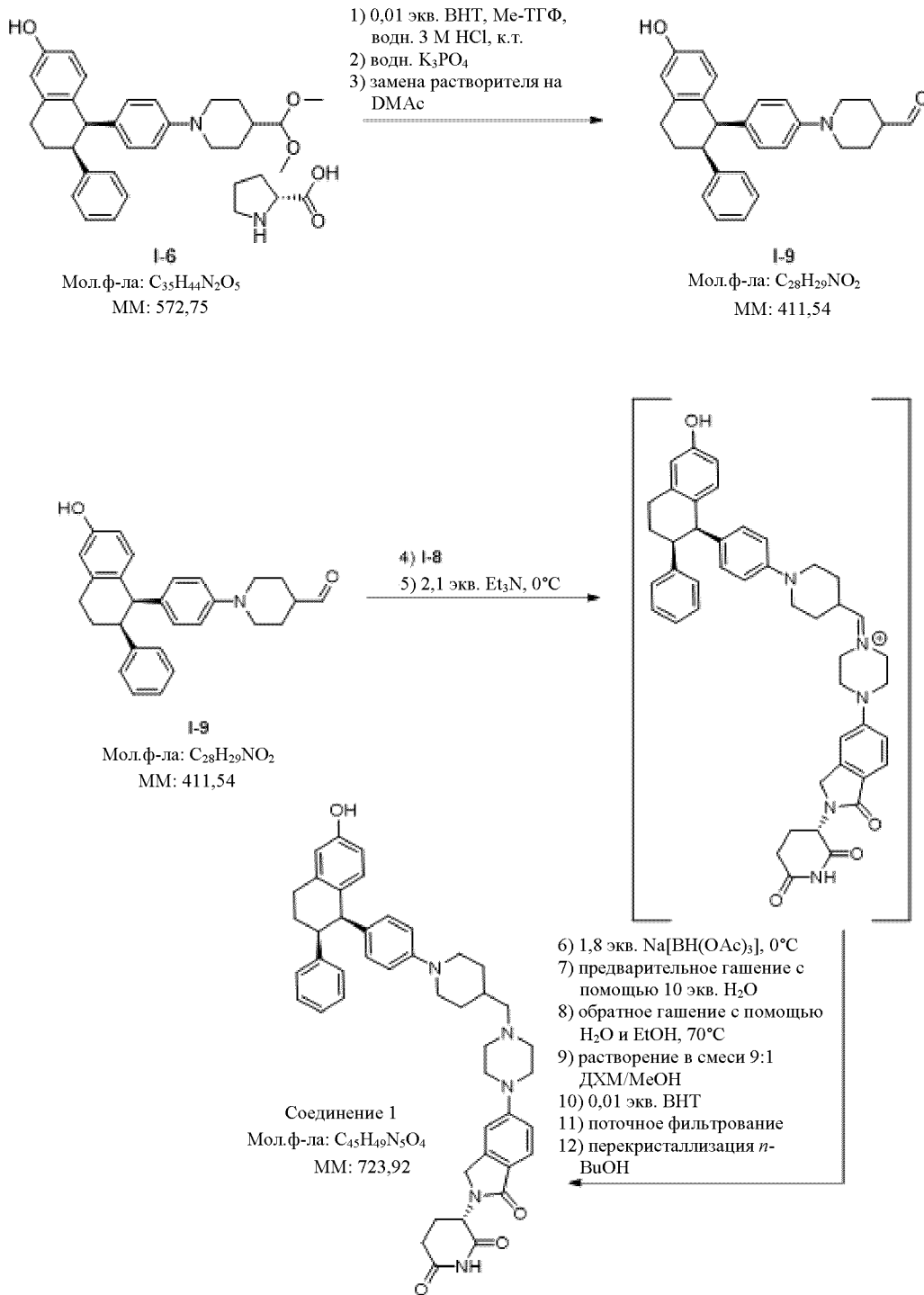
Температуру рубашки понижали до 78°С в течение 40 мин для обеспечения безопасного перемешивания в течение ночи (12 ч). Ионно-парная хроматография 2 показала превращение на 96,9%. Критерий превращения уже был соблюден (≥93%).

В течение 75 мин понижали внутреннюю температуру с 77°С до 26 °С. Перемешивали белую суспензию в течение еще одного часа при температуре от 26° до 25

°С.

Отфильтровывали продукт в течение 43 минут с использованием 30 см фильтра. Не наблюдали комков или корки на стенках сосуда. Сушили продукт двумя порциями на ротационном испарителе при 50°С и <10 мбар. Получали 7,259 кг белого продукта (выход 92%) с чистотой по ВЭЖХ 98,6% пл./пл. и хиральной чистотой 98,4% пл./пл.

Пример 4. Синтез соединения 1 - первый синтез



В сосуд загружали воду (18,5 л) при 25 °С. Добавляли по частям 32% НСl (5,55 л) при перемешивании. Емкость, из которой осуществляли добавление, промывали водой (0,6 л).

В сосуд добавляли 2-метилтетрагидрофуран (12 л).

В сосуд добавляли **промежуточное соединение I-6** (6,104 кг) добавляли при 25 °С, затем ВНТ (14 г). Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (0,60 л).

Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при 25 °С.

Ионно-парная хроматография 1 показала превращение на 98,7%.

Получали раствор K_3PO_4 (14,712 кг) в воде (16,0 л), в результате чего общий объем составил 19 л.

В реакционную смесь добавляли 9,0 л полученного раствора K_3PO_4 до достижения рН 7.

Коричневую эмульсию перемешивали в течение 5 мин, затем разделяли слои (быстрое разделение фаз).

Еще один раз экстрагировали водный слой 2-метил-тетрагидрофураном (12,0 л).

Объединенные органические слои концентрировали при 45°С с получением маслянистого вещества в течение 230 мин. Добавляли DMAc (6,0 л) и перемешивали коричневый раствор при 45°С на ротационном испарителе при максимальной мощности вакуумирования (начало: 40 мбар, конец: 17 мбар) в течение 80 мин. Ионно-парная хроматография 2, по данным ЯМР, показала остаточное содержание 0,14 экв. 2-метилтетрагидрофурана относительно **промежуточного соединения I-9**.

В сосуд переносили раствор альдегида в DMAc. Добавляли DMAc (25,5 л) и охлаждали коричневый раствор до внутренней температуры 0°С при перемешивании и выдерживали примерно в течение ночи.

На следующее утро одной порцией добавляли **промежуточное соединение I-8** (5,796 кг), затем добавляли N-метилморфолин (2,265 кг) в течение 3 мин (слегка экзотермическая реакция).

Емкость, из которой осуществляли добавление, промывали DMAc (3,0 л) и перемешивали реакционную смесь в течение 37 минут при внутренней температуре от +1 до +2 °С.

Добавляли три порции $NaBH(OAc)_3$ (1,357 кг, 1,348 кг и 1,351 кг) при внутренней температуре от -1°С до +1 °С, выдерживали между добавлениями 21 мин и 20 мин.

Через 23 мин после последнего добавления брали образцы для ионно-парной хроматографии 3, и **ВЭЖХ показала, что соотношение соединения 1 и промежуточного соединения I-9 составляет 97:3.**

В течение 14 мин в реакционную смесь добавляли воду (4,0 л) при температуре от -1 до 8°С в качестве предварительного гашения (экзотермическая реакция).

Реакционную смесь нагревали до 10°С в течение 22 мин и переносили в смесительный сосуд. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 101 минуты для выхода газа.

За это время в сосуд загружали воду (40 л) и этанол (40 л). Смесь растворителей нагревали до внутренней температуры 73 °С.

Контроль температуры переключали на контроль внешней температуры и

устанавливали температуру рубашки на 80 °С.

Для осаждения неочищенного вещества в смесь воды и EtOH добавляли 4,5 л раствора DMAc из смесительного сосуда добавляли в течение 21 мин при температуре от 73 до 75 °С. Добавляли затравки (5,3 г), и за 10 минут образовалась тонкая белая суспензия.

В течение 32 мин добавляли оставшийся раствор DMAc при температуре от 76 до 71 °С.

Полученную суспензию перемешивали еще 11 мин при повышенной температуре и затем охлаждали до 25°С в течение 84 мин. Суспензию перемешивали при внутренней температуре 25°С в течение ночи.

Неочищенный продукт фильтровали (32 мин) и промывали водой (2×6,0 л) и этанолом (2×6,0 л).

После высушивания двумя порциями в ротационном испарителе объемом 20 л при 70°С в течение 23 ч получали 5,858 кг (78,3%) белого неочищенного продукта с чистотой по ВЭЖХ 98,6% площади (ахиральная) и с хиральной чистотой 97,6/97,5% площади.

В бак для перемешивания загружали ДХМ (33,0 л).

Добавляли неочищенный продукт (5,850 кг), затем ВНТ (17,7 г).

Добавляли метанол (3,5 л) и перемешивали смесь до полного растворения твердого вещества.

Добавляли Нуflo (0,57 кг) и перемешивали суспензию в течение 24 мин.

Темно-коричневую суспензию фильтровали через глубокую фильтровальную пластину (быстрое фильтрование), затем через 3 мкм встроенный фильтр. Резервуар для перемешивания и фильтр промывали смесью дихлорметана (5,5 л) и метанола (0,6 л).

После фильтрования переносили раствор неочищенного продукта (45 л) переносили в сосуд. Температуру рубашки повышали до 55°С и отгоняли 19 л растворителя при нормальном давлении в течение 50 мин.

Сосуд переключали на нагревание с обратным холодильником. В течение 10 мин добавляли отфильтрованный через встроенный фильтр *n*-бутанол (6,0 л), внутренняя температура повышалась с 38°С до 40 °С.

В коричневый раствор добавляли затравочные кристаллы (5,7 г). Через 5 мин после добавления коричневый раствор все еще оставался прозрачным.

Сосуд переключали на перегонку. В течение 16 мин отгоняли 5,8 л смеси растворителей при температуре рубашки от 55 до 80°С. Внутренняя температура повышалась до 42 °С.

Сосуд переключали на нагревание с обратным холодильником. В течение 8 мин добавляли отфильтрованный через встроенный фильтр *n*-бутанол (6,0 л), внутренняя температура повышалась с 43°С до 45 °С.

В коричневый раствор снова добавляли затравочные кристаллы (5,7 г). Через 5 мин после добавления наблюдали мелкие частицы, образующие тонкую коричневую суспензию.

Сосуд переключали на перегонку. В течение 10 мин отгоняли 6,0 л смеси растворителей. Внутренняя температура повышалась до 50 °С.

Сосуд переключали на нагревание с обратным холодильником. Добавляли отфильтрованный через встроенный фильтр *n*-бутанол (6,0 л), внутренняя температура повышалась до 51 °С.

Сосуд снова переключали на перегонку. После отгонки 5,0 л достигали внутренней температуры 60°С и переключали систему на нагревание с обратным холодильником.

Добавляли отфильтрованный через встроенный фильтр *n*-бутанол (6,0 л) и перемешивали коричневую суспензию в течение 2 ч при температуре рубашки 80 °С (внутр. Т: 61-69 °С).

В течение 60 мин температуру рубашки понижали до 25°С и перемешивали коричневую суспензию при 25°С в течение ночи.

На следующее утро отфильтровывали неочищенное вещество (время фильтрования: 55 мин, включая промывание сосуда маточным раствором). Осадок на фильтре промывали отфильтрованным через встроенный фильтр *n*-BuOH (2×6,0 л) и отфильтрованным через встроенный фильтр МТБЭ (2×6,0 л).

После высушивания при 70°С в течение 22 ч получали 5,556 кг (выход 74%, выход 95%) белого твердого вещества с ахиральной чистотой 99,2% и хиральной чистотой 98,1%. Анализ ЯМР показал, что остаточное содержание *n*-BuOH составило 0,058 эквивалента.

Пример 5. Синтез соединения 1 - первый синтез

Реакцию до выделения неочищенного **соединения 1** проводили в двух отдельных партиях, аналогичных ранее описанной реакции. Единственным отличием было внедрение обработки реагентом NuFlo раствора **промежуточного соединения I-9** в 2-метилтетрагидрофуране вследствие наличия инородных частиц в исходном **промежуточном соединении I-6**.

Оба неочищенных продукта собирали в одном и том же стеклянном нутч-фильтре объемом 50 л. До выделения неочищенного продукта все три реакции можно обобщить следующим образом:

	реакция 1	реакция 2	реакция 3
Количество промежуточного соединения I-6	6,104 кг	6,102 кг	6,108 кг
Ионно-парная хроматография 1: превращение в промежуточное соединение I-9	98,7%	99,5%	99,1%
Ионно-парная хроматография 2: экв. Остаточный Me-TГФ	0,14 экв.	0,10 экв.	0,10 экв.
Количество промежуточного	5,794 кг	5,787 кг	5,783 кг

соединения I-8

Количество Na[BH(OAc)₃]	4,056 кг	4,069 кг	4,068 кг
Ионно-парная хроматография 3: превращение в соединение 1	96,6%	99,9%	99,1%
фильтрование неочищенного соединения 1	32 мин	37 мин	78 мин
количество неочищенного соединения 1	5,858 кг		~12,5 кг
хиральная чистота неочищенного соединения 1	97,6% / 97,5%		97,4%
ахиральная чистота неочищенного соединения 1	98,6%		98,7%

Влажный осадок на фильтре неочищенного продукта из обеих реакций растворяли на нутч в смеси дихлорметана (65 л) и метанола (7,5 л) (1,5 часа).

Полученный раствор переносили в резервуар для перемешивания, содержащий Нуфло (1,13 кг) и ВНТ (35 г).

Полученную суспензию перемешивали в течение 9 минут, затем фильтровали через глубокую фильтровальную пластину с целитом с последующим добавлением в сосуд встроенного фильтра с размером пор 3 мкм. Резервуар для перемешивания и осадок на фильтре промывали смесью дихлорметана (10,0 л) и метанола (1,0 л).

Было определено, что объем раствора продукта составляет примерно 94 л. По значению потерь при высушивании оценочное содержание продукта составило 12,5 кг с ахиральной чистотой по ВЭЖХ 98,7% и хиральной чистотой 97,4%.

Температуру рубашки сосуда, содержащего отфильтрованный через встроенный фильтр раствор продукта, повышали до 57°C и отгоняли 43 л растворителя при нормальном давлении в течение 103 мин.

Сосуд переключали на нагревание с обратным холодильником. В течение 16 мин добавляли отфильтрованный через встроенный фильтр *n*-бутанол (11,5 л), внутренняя температура повышалась с 38°C до 39 °C. Добавляли затравочные кристаллы (11,0 г) в виде суспензии в *n*-бутаноле (35 мл). Через 5 мин после добавления коричневый раствор все еще был прозрачным.

Сосуд переключали на перегонку. В течение 43 мин отгоняли 12 л смеси растворителей при температуре рубашки 57 °C. Внутренняя температура повышалась до 44 °C.

Сосуд переключали на нагревание с обратным холодильником. В течение 13 мин добавляли отфильтрованный через встроенный фильтр *n*-бутанол (11,5 л), внутренняя температура повышалась с 44°C до 45 °C. Снова добавляли затравочные кристаллы (11,0 г) в виде суспензии в *n*-бутаноле (35 мл). Через 5 мин после добавления наблюдали

мелкие частицы, образующие тонкую коричневую суспензию.

Сосуд переключали на перегонку. В течение 43 мин отгоняли 12 л смеси растворителей. Внутренняя температура повышалась до 53 °С.

Сосуд переключали на нагревание с обратным холодильником. Добавляли отфильтрованный через встроенный фильтр *n*-бутанол (11,6 л), внутренняя температура повышалась до 54 °С.

Сосуд снова переключали на перегонку. После отгонки 4,0 л достигали внутренней температуры 60 °С и переключали систему на нагревание с обратным холодильником.

Добавляли отфильтрованный через встроенный фильтр *n*-бутанол (11,4 л) и перемешивали коричневую суспензию в течение 2 ч при температуре рубашки 80 °С (внутр. Т: 61-67 °С).

В течение 60 мин температуру рубашки понижали до 25 °С и перемешивали коричневую суспензию при 25 °С в течение ночи.

На следующее утро отфильтровывали неочищенное вещество (время фильтрования: 21 мин). Осадок на фильтре промывали отфильтрованным через встроенный фильтр *n*-BuOH (11,3 л и 11,5 л) и отфильтрованным через встроенный фильтр МТБЭ (2×11,5 л).

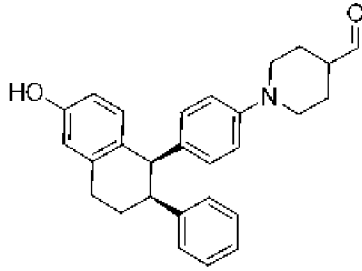
Полученный продукт сушили двумя порциями при 70 °С в течение 24 ч. Получали всего 10,187 кг (выход 68%) белого твердого вещества с ахиральной чистотой 99,3% и хиральной чистотой 97,9%. Анализ ЯМР показал, что остаточное содержание *n*-BuOH составило 0,055/0,053 эквивалента.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Следует понимать, что настоящее изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без отступления от его сущности или основных характеристик. Таким образом, вышеуказанные варианты реализации следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие настоящее изобретение, описанное в данном документе. Таким образом, объем настоящего изобретения определен прилагаемой формулой изобретения, а не вышеизложенным описанием, и все изменения, которые находятся в пределах значения и диапазона эквивалентности формулы изобретения, считаются входящими в него.

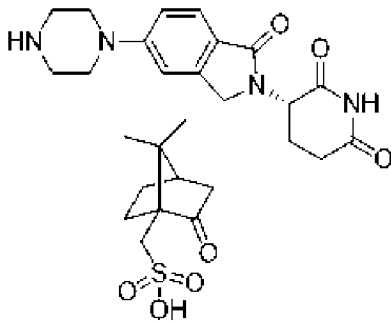
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ, включающий восстановительное аминирование **промежуточного соединения I-9**:



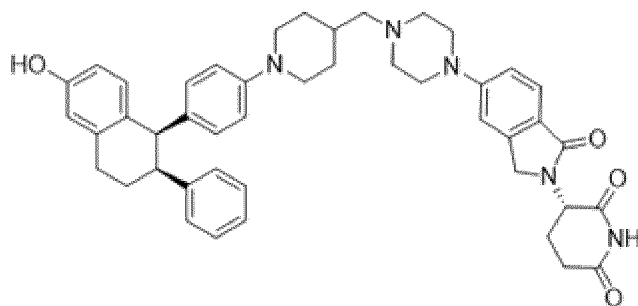
I-9

с солевым **промежуточным соединением I-8**:



I-8

основанием и восстановительным агентом в растворителе с получением **соединения 1**:



Соединение 1

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что основание представляет собой аминное основание или карбонатную соль.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что основание представляет собой N-метилморфолин, триметиламин, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, N, N-

диметиланилин, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия или карбонат магния.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что молярное отношение основания к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что молярное отношение основания к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет от примерно 1:1 до примерно 2:1.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что молярное отношение основания к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет примерно 1,00:1, примерно 1,05:1, примерно 1,10:1, примерно 1,15:1, примерно 1,20:1, примерно 1,25:1, примерно 1,30:1, примерно 1,35:1, примерно 1,40:1, примерно 1,45:1, примерно 1,50:1, примерно 1,55:1, примерно 1,60:1, примерно 1,65:1, примерно 1,70:1, примерно 1,75:1, примерно 1,80:1, примерно 1,85:1, примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1, примерно 2,10:1, примерно 2,15:1, примерно 2,20:1, примерно 2,25:1, примерно 2,30:1, примерно 2,35:1, примерно 2,40:1 или примерно 2,45:1.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что восстановительный агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия или водород в присутствии катализатора.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что молярное отношение восстановительного агента к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что молярное отношение восстановительного агента к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет от примерно 1:1 до примерно 2:1.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что молярное отношение восстановительного агента к солевому **промежуточному соединению I-8** составляет примерно 1,00:1, примерно 1,05:1, примерно 1,10:1, примерно 1,15:1, примерно 1,20:1, примерно 1,25:1, примерно 1,30:1, примерно 1,35:1, примерно 1,40:1, примерно 1,45:1, примерно 1,50:1, примерно 1,55:1, примерно 1,60:1, примерно 1,65:1, примерно 1,70:1, примерно 1,75:1, примерно 1,80:1, примерно 1,85:1, примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1 или примерно 2,10:1.

11. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что растворитель представляет собой полярный растворитель.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что полярный растворитель представляет собой диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон или 2-метилтетрагидрофуран.

13. Способ по любому из пп. 1-12, который проводят при температуре от примерно -30°C до примерно 30°C .

14. Способ по любому из пп. 1-13, который проводят при температуре от примерно -10°C до примерно 10°C .

15. Способ по любому из пп. 1-13, который проводят при температуре примерно -

30 °С, примерно -25 °С, примерно -20 °С, примерно -15 °С, примерно -10 °С, примерно -5 °С, примерно 0 °С, примерно 5 °С, примерно 10 °С, примерно 15 °С, примерно 20 °С, примерно 25 °С или примерно 30 °С.

16. Способ по любому из пп. 1-15, дополнительно включающий гашение восстановительного агента водой, спиртом или их комбинацией с получением первого раствора.

17. Способ по п. 13, отличающийся тем, что спирт представляет собой этанол.

18. Способ по п. 16 или 17, дополнительно включающий получение осадка, содержащего **соединение 1**, при этом второй раствор из спирта и воды добавляют в первый раствор с получением осадка, содержащего **соединение 1**.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что спирт представляет собой этанол.

20. Способ по п. 18 или п. 19, отличающийся тем, что температура раствора спирта и воды составляет от примерно 50 °С до примерно 90 °С, предпочтительно от примерно 60 °С до примерно 80 °С, когда раствор спирта и воды объединяют с гашеной реакционной смесью.

21. Способ по любому из пп. 18-20, отличающийся тем, что температура второго раствора составляет примерно 70 °С, когда раствор спирта и воды объединяют с первым раствором.

22. Способ по любому из пп. 18-21, отличающийся тем, что соотношение спирт:вода во втором растворе составляет примерно 1:1 (об./об.).

23. Способ по любому из пп. 18-22, дополнительно включающий добавление агента, вызывающего зародышеобразование, к смеси первого раствора и второго раствора.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что агент, вызывающий зародышеобразование, представляет собой промотор кристаллизации.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что промотор кристаллизации представляет собой затравочный кристалл **соединения 1**.

26. Способ по любому из пп. 18-25, отличающийся тем, что после добавления второго раствора в первый раствор полученный осадок охлаждают и фильтруют с получением фильтрата, который промывают водой и спиртом.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что полученный осадок охлаждают до примерно 50 °С, примерно 40 °С, примерно 30 °С, примерно 25 °С, примерно 20 °С или примерно 15 °С.

28. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что фильтрат промывают водой и этанолом.

29. Способ по любому из пп. 18-28, дополнительно включающий очистку **соединения 1**.

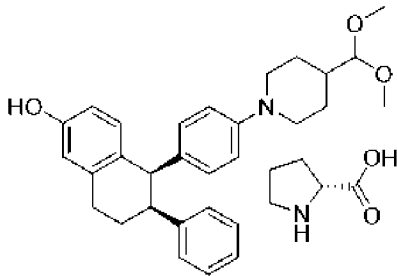
30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что очистка **соединения 1** включает растворение **соединения 1** в растворе дихлорметана/метанола.

31. Способ по п. 29 или п. 30, отличающийся тем, что отношение дихлорметана к метанолу в растворе составляет от примерно 9:1 (об./об.) до примерно 11:1 (об./об.), от

примерно 9:1 (об./об.) до примерно 10:1 (об./об.) или примерно 9,4:1 (об./об.).

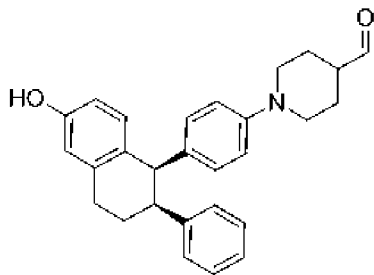
32. Способ по любому из пп. 29-31, отличающийся тем, что очистка **соединения 1** дополнительно включает дистилляционную замену раствора дихлорметана/метанола на н-бутанол.

33. Способ, включающий осуществление реакции **промежуточного соединения I-6**:



I-6

с кислотой и необязательно добавкой в растворителе с получением **промежуточного соединения I-9**:



I-9

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-6** и кислоту подвергают взаимодействию в растворителе, который содержит воду и эфирный растворитель.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что эфирный растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран или тетрагидрофуран.

36. Способ по любому из пп. 33-35, отличающийся тем, что кислота в реакции представляет собой HCl.

37. Способ по любому из пп. 33-36, отличающийся тем, что добавка представляет собой антиоксидант, поглотитель радикалов, поглотитель кислорода или агент, связывающий металлы в хелат.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что добавка представляет собой дибутилгидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол или этилендиаминтетрауксусную кислоту.

39. Способ по любому из пп. 33-38, включающий осуществление реакции **промежуточного соединения I-6** с кислотой и необязательно добавкой в растворителе при температуре от примерно 0°C до примерно 40 °C.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что температура составляет от примерно 10°C до примерно 30 °C.

41. Способ по любому из пп. 23-40, дополнительно включающий добавление водного раствора для регулирования значения pH от примерно pH 7 до примерно pH 8 после осуществления реакции **промежуточного соединения I-6** с кислотой и необязательной добавкой в растворителе.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что водный раствор представляет собой водный раствор фосфата трикалия.

43. Способ по п. 41 или 42, дополнительно включающий разделение органического слоя и водного слоя после регулирования pH водным раствором.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что водный слой экстрагируют эфирным растворителем с получением органического экстракта, который затем концентрируют.

45. Способ по п. 34, отличающийся тем, что эфирный растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

46. Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что концентрирование органического экстракта проводят под вакуумом при температуре от примерно 20°C до примерно 70 °C.

47. Способ по любому из пп. 43-46, отличающийся тем, что концентрирование органического экстракта проводят под вакуумом при температуре от примерно 35°C до примерно 55 °C.

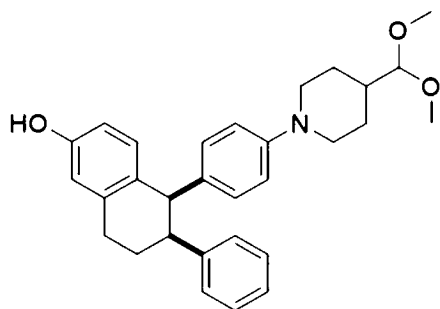
48. Способ по любому из пп. 43-47, отличающийся тем, что концентрированный органический экстракт объединяют с диметилацетамидом и повторно концентрируют под вакуумом.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что после повторного концентрирования органического экстракта и диметилацетамида под вакуумом молярное соотношение эфирного растворителя и **промежуточного соединения I-9** в повторно концентрированном органическом экстракте составляет примерно 0,1:1 или менее.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что эфирный растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран.

51. Способ, включающий

(а) объединение рацемического **промежуточного соединения I-5**:



I-5

с добавкой в растворителе с получением первой реакционной смеси;

(b) нагревание первой реакционной смеси до кипения с обратным холодильником с получением четвертого раствора с последующим охлаждением четвертого раствора до температуры от примерно 50°C до примерно 100 °С;

(c) объединение (R)-пролина и воды с получением пятого раствора, в котором молярное отношение (R)-пролина к общему количеству **промежуточного соединения I-5** составляет от примерно 0,40:1 до примерно 1,00:1;

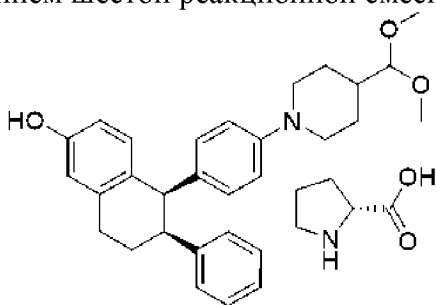
(d) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему пятого раствора к четвертому раствору с получением второй реакционной смеси;

(e) добавления первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси;

(f) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

(g) добавления второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, в четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси; и

(h) добавление оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси с получением **промежуточного соединения I-6**:



I-6

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что температуру первого раствора понижают до температуры от примерно 65°C до примерно 75 °С.

53. Способ по п. 51 или п. 52, отличающийся тем, что от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора добавляют в первый раствор с получением второй реакционной смеси.

54. Способ по любому из пп. 51-53, отличающийся тем, что от примерно 5% до

примерно 25% по объему второго раствора добавляют в третью реакционную смесь с получением четвертой реакционной смеси.

55. Способ по любому из пп. 51-54, отличающийся тем, что растворитель в первой реакционной смеси содержит смесь спиртовых и эфирных растворителей.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что растворитель в первой реакционной смеси представляет собой смесь 2-пропанола и 2-метилтетрагидрофурана.

57. Способ по любому из пп. 51-56, отличающийся тем, что агент, вызывающий зародышеобразование, представляет собой промотор кристаллизации.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что промотор кристаллизации представляет собой затравочный кристалл, содержащий **промежуточное соединение I-6**.

59. Способ по п. 57 или п. 58, отличающийся тем, что молярное соотношение общего количества промотора кристаллизации по сравнению с **промежуточным соединением I-5** составляет от примерно 0,0001:1 до примерно 0,01:1.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что молярное соотношение общего количества промотора кристаллизации по сравнению с **промежуточным соединением I-5** составляет от примерно 0,0005:1 до примерно 0,005:1.

61. Способ по любому из пп. 57-60, отличающийся тем, что молярное соотношение общего количества промотора кристаллизации и **промежуточного соединения I-5** составляет примерно 0,0008:1, примерно 0,0009:1, примерно 0,0010:1, примерно 0,0011:1, примерно 0,0012:1, примерно 0,0013:1, примерно 0,0014:1, примерно 0,0015:1, примерно 0,0016:1, примерно 0,0017:1 или примерно 0,0018:1.

62. Способ по любому из пп. 51-61, отличающийся тем, что добавка представляет собой антиоксидант, поглотитель радикалов, поглотитель кислорода или агент, связывающий металлы в хелат.

63. Способ по любому из пп. 51-61, отличающийся тем, что добавка представляет собой дибутилгидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол или этилендиаминтетрауксусную кислоту.

64. Способ по любому из пп. 51-63, отличающийся тем, что молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в способе, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**, используемого в способе, составляет от примерно 0,40:1 до примерно 0,90:1.

65. Способ по любому из пп. 51-64, отличающийся тем, что молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в способе, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**, используемого в способе, составляет от примерно 0,50:1 до примерно 0,75:1.

66. Способ по любому из пп. 51-65, отличающийся тем, что молярное отношение общего количества (R)-пролина, используемого в предложенном способе, к общему количеству **промежуточного соединения I-5**, используемого в предложенном способе, составляет примерно 0,50:1, примерно 0,51:1, примерно 0,52:1, примерно 0,53:1, примерно 0,54:1, примерно 0,55:1, примерно 0,56:1, примерно 0,57:1, примерно 0,58:1, примерно

0,59:1, примерно 0,60:1, примерно 0,61:1, примерно 0,62:1, примерно 0,63:1, примерно 0,64:1, примерно 0,65:1, примерно 0,66:1, примерно 0,67:1, примерно 0,68:1, примерно 0,69:1 или примерно 0,70:1.

67. Способ по любому из пп. 51-66, отличающийся тем, что после завершения реакции завершённую реакцию охлаждают от начальной температуры, составляющей от примерно 50°C до примерно 100 °С, до температуры, составляющей примерно 25 °С, с постоянной скоростью в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 15 минут, по меньшей мере примерно 30 минут, по меньшей мере примерно 60 минут, по меньшей мере примерно 2 часа, по меньшей мере примерно 3 часа, по меньшей мере примерно 4 часа, по меньшей мере примерно 5 часов, по меньшей мере примерно 6 часов, по меньшей мере примерно 7 часов, по меньшей мере примерно 8 часов, по меньшей мере примерно 9 часов, по меньшей мере примерно 10 часов, по меньшей мере примерно 11 часов или по меньшей мере примерно 12 часов.

68. Способ по любому из пп. 51-67, отличающийся тем, что после завершения реакции начальная температура завершённой реакции составляет от примерно 65°C до примерно 75 °С.

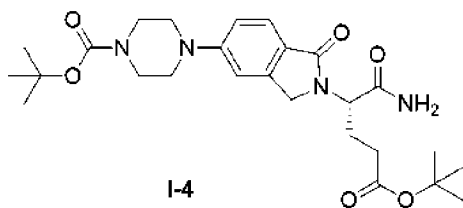
69. Способ по п. 67 или 68, отличающийся тем, что после завершения охлаждения завершённой реакции **промежуточное соединение I-6** выделяют путем фильтрования, промывают растворителем и высушивают.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что растворитель, используемый для промывания **промежуточного соединения I-6**, представляет собой 2-пропанол.

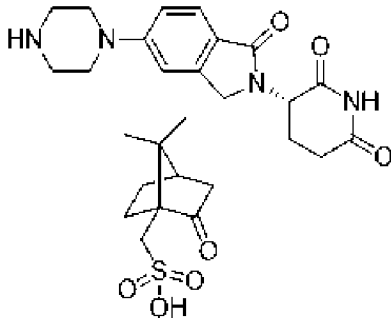
71. Способ по п. 67, 68 или 70, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-6** сушат в вакууме при температуре от примерно 30°C до примерно 60 °С.

72. Способ по п. 67, 68 или 70, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-6** сушат в вакууме при температуре от примерно 40°C до примерно 50 °С.

73. Способ, включающий осуществление реакции **промежуточного соединения I-4**:



и камфорсульфоновой кислоты в растворителе с получением солевого **промежуточного соединения I-8**:



I-8

и одного или более побочных продуктов.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1.

75. Способ по п. 73 или 74, отличающийся тем, что молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** в реакционной смеси составляет от примерно 1,5:1 до примерно 2,5:1.

76. Способ по любому из пп. 73-75, отличающийся тем, что молярное отношение камфорсульфоновой кислоты к **промежуточному соединению I-4** в реакционной смеси составляет примерно 1,90:1, примерно 1,95:1, примерно 2,00:1, примерно 2,05:1, примерно 2,10:1, примерно 2,15:1, примерно 2,20:1, примерно 2,25:1, примерно 2,30:1 или примерно 2,35:1.

77. Способ по любому из пп. 73-76, отличающийся тем, что камфорсульфоновая кислота представляет собой (+)-камфорсульфоновую кислоту.

78. Способ по любому из пп. 73-77, отличающийся тем, что растворитель содержит ацетонитрил, диметилформамид или их смесь.

79. Способ по любому из пп. 73-78, отличающийся тем, что растворитель содержит ацетонитрил и диметилформамид в соотношении от примерно 1:1 (об./об.) до примерно 8:1 (об./об.).

80. Способ по любому из пп. 73-79, отличающийся тем, что растворитель содержит ацетонитрил и диметилформамид в соотношении от примерно 2:1 (об./об.) до примерно 6:1 (об./об.).

81. Способ по любому из пп. 73-80, дополнительно включающий нагревание **промежуточного соединения I-4** и камфорсульфоновой кислоты в растворителе при температуре от примерно 70°C до примерно 100 °С.

82. Способ по любому из пп. 73-81, дополнительно включающий нагревание **промежуточного соединения I-4** и камфорсульфоновой кислоты в растворителе при температуре от примерно 85°C до примерно 100 °С.

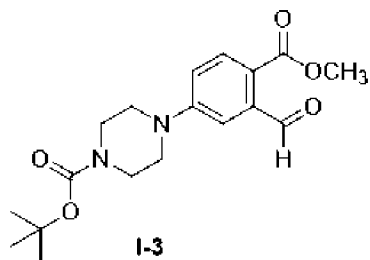
83. Способ по любому из пп. 73-82, дополнительно включающий нагревание

промежуточного соединения I-4 и камфорсульфоновой кислоты в растворителе при температуре примерно 90 °С, примерно 95°С или примерно 100 °С.

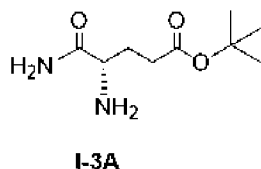
84. Способ по любому из пп. 73-83, отличающийся тем, что растворитель и один или более побочных продуктов реакции удаляют азеотропно.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что один или более побочных продуктов реакции, которые азеотропно удаляют из реакционной смеси, содержат воду и трет-бутанол.

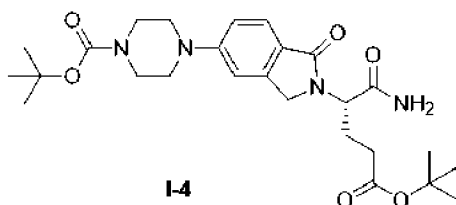
86. Способ, включающий осуществление реакции **промежуточного соединения I-3**:



с промежуточным соединением **I-3А**:



в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением **промежуточного соединения I-4**:



87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что растворитель содержит спирт.

88. Способ по п. 86 или 87, отличающийся тем, что растворитель содержит метанол.

89. Способ по любому из пп. 86-88, отличающийся тем, что растворитель дополнительно содержит кислоту.

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что кислота представляет собой уксусную кислоту.

91. Способ по любому из пп. 86-90, дополнительно включающий добавление восстановительного агента в виде раствора в метаноле.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что перед добавлением раствора

восстановительного агента указанный способ включает охлаждение **промежуточного соединения I-3**, **промежуточного соединения 3A** и растворителя до температуры от примерно 0°C до примерно 30°C и поддержание указанной температуры на протяжении всего добавления раствора восстановительного агента.

93. Способ по п. 91 или 92, отличающийся тем, что перед добавлением раствора восстановительного агента указанный способ включает охлаждение **промежуточного соединения I-3**, **промежуточного соединения 3A** и растворителя до температуры от примерно 0°C до примерно 10°C и поддержание указанной температуры на протяжении всего добавления раствора восстановительного агента.

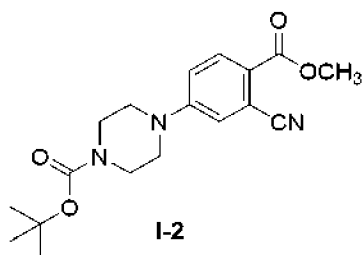
94. Способ по п. 92 или 93, отличающийся тем, что после добавления раствора восстановительного агента указанный способ дополнительно включает повышение температуры **промежуточного соединения I-3**, **промежуточного соединения 3A**, восстановительного агента и растворителя до температуры от примерно 15°C до примерно 35 °C.

95. Способ по любому из пп. 92-93, отличающийся тем, что после завершения добавления раствора восстановительного агента в реакционную смесь температуру реакционной смеси регулируют до температуры от примерно 20°C до примерно 30 °C.

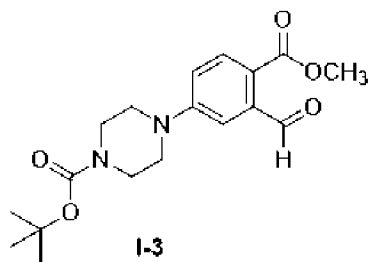
96. Способ по любому из пп. 86-95, отличающийся тем, что восстановительный агент выбран из триацетоксиборгидрида натрия, боргидрида натрия, цианоборгидрида натрия и водорода в присутствии катализатора.

97. Способ по любому из пп. 96-96, отличающийся тем, что восстановительный агент представляет собой цианоборгидрид натрия.

98. Способ, включающий осуществление реакции **промежуточного соединения I-2**:



с восстановительным агентом в растворителе с получением **промежуточного соединения I-3**:



99. Способ по п. 98, дополнительно включающий нагревание **промежуточного**

соединения I-2 в растворителе.

100. Способ по п. 98 или п. 99, отличающийся тем, что растворитель содержит воду, кислоту, пиридин или их комбинацию.

101. Способ по п. 98 или п. 99, отличающийся тем, что растворитель содержит воду, кислоту, 2,6-лутидин или их комбинацию.

102. Способ по п. 98 или п. 99, отличающийся тем, что кислота представляет собой пропионовую кислоту или уксусную кислоту.

103. Способ по любому из пп. 98-102, отличающийся тем, что восстановительный агент представляет собой никель Ренея.

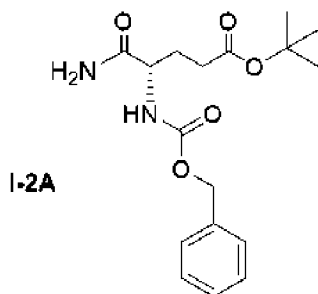
104. Способ по любому из пп. 99-103, дополнительно включающий поддержание температуры **промежуточного соединения 2**, восстановительного агента и растворителя при температуре от примерно 15°C до примерно 30 °C.

105. Способ по любому из пп. 99-104, дополнительно включающий поддержание температуры **промежуточного соединения 2**, восстановительного агента и растворителя при температуре от примерно 20°C до примерно 30 °C.

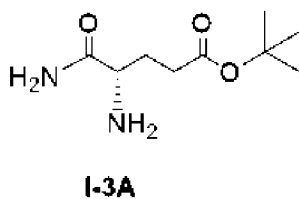
106. Способ по любому из пп. 98-105, дополнительно включающий нагревание **промежуточного соединения 2**, восстановительного агента и растворителя до температуры от примерно 40°C до примерно 70 °C.

107. Способ по любому из пп. 98-105, дополнительно включающий нагревание **промежуточного соединения 2**, восстановительного агента и растворителя до температуры от примерно 50°C до примерно 60 °C.

108. Способ, включающий осуществление реакции **промежуточного соединения I-2A**:



источника водорода и необязательно катализатора в растворителе с получением **промежуточного соединения I-3A**:



109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что катализатор содержит переходный металл.

110. Способ по п. 109, отличающийся тем, что переходный металл представляет собой палладий, родий, рутений, иридий или медь.

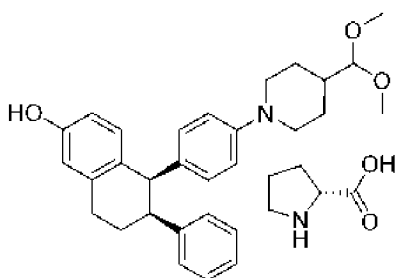
111. Способ по любому из пп. 108-110, отличающийся тем, что катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{OH})_2$.

112. Способ по любому из пп. 108-111, отличающийся тем, что источник водорода представляет собой газообразный водород.

113. Способ по п. 112, отличающийся тем, что давление газообразного водорода поддерживают на уровне от примерно 0,5 МПа до примерно 1,5 МПа.

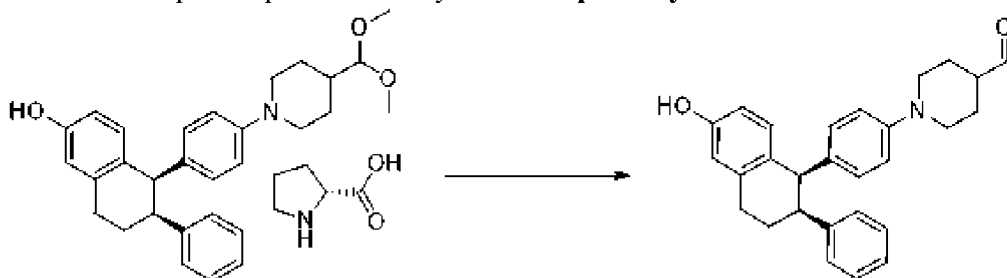
114. Способ по п. 112 или 113, отличающийся тем, что давление газообразного водорода поддерживают на уровне от примерно 0,75 МПа до примерно 1,25 МПа.

113. Способ по п. 1, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-9** получают способом, включающим смешивание **промежуточного соединения I-6**:



I-6

и кислоты в растворителе с получением **промежуточного соединения I-9**:

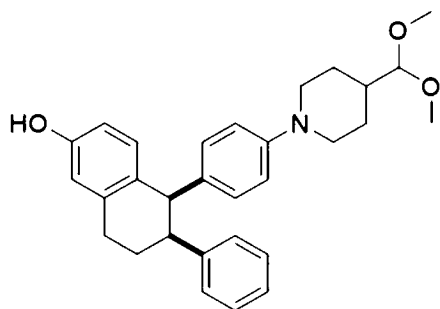


I-6

I-9

114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-6** получают способом, включающим

(а) объединение рацемического **промежуточного соединения I-5**:



I-5

с добавкой в растворителе с получением первой реакционной смеси;

(b) нагревание первой реакционной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора с последующим охлаждением первого раствора до температуры от примерно 50°C до примерно 100 °С;

(c) объединение (R)-пролина и воды с получением второго раствора, в котором молярное отношение (R)-пролина к общему количеству **промежуточного соединения I-5** составляет от примерно 0,40:1 до примерно 1,00:1;

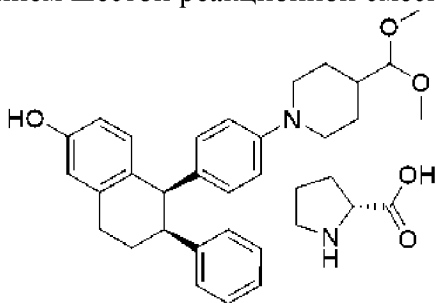
(d) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему второго раствора к первому раствору с получением второй реакционной смеси;

(e) добавления первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси;

(f) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

(g) добавления второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, в четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси; и

(h) добавление оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси с получением **промежуточного соединения I-6**:



I-6

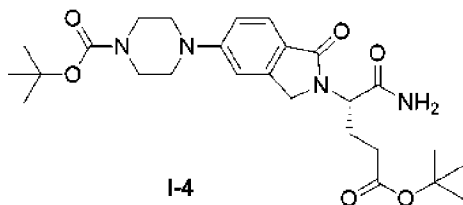
125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что температуру первого раствора понижают до температуры от примерно 65°C до примерно 75 °С.

126. Способ по п. 124 или п. 125, отличающийся тем, что от примерно 5% до примерно 25% по объему второго раствора добавляют в первый раствор с получением второй реакционной смеси.

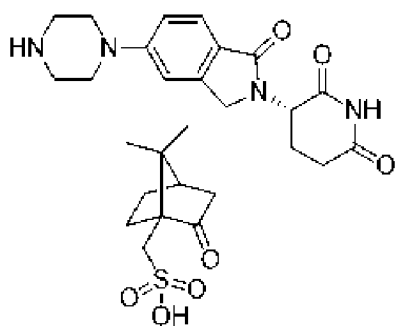
127. Способ по любому из пп. 124-126, отличающийся тем, что от примерно 5% до

примерно 25% по объему второго раствора добавляют в третью реакционную смесь с получением четвертой реакционной смеси.

128. Способ по п. 1, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-8** получают способом, включающим осуществление реакции **промежуточного соединения I-4**:

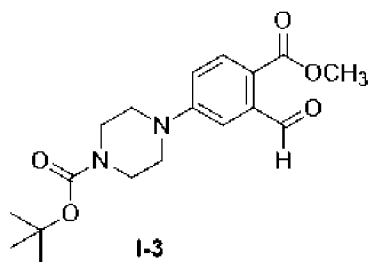


и камфорсульфоновой кислоты в растворителе с получением **промежуточного соединения I-8**:

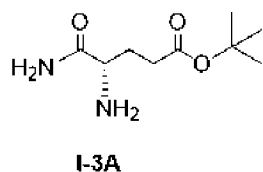


и одного или более побочных продуктов.

119. Способ по п. 118, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-4** получают способом, включающим осуществление реакции **промежуточного соединения I-3**:

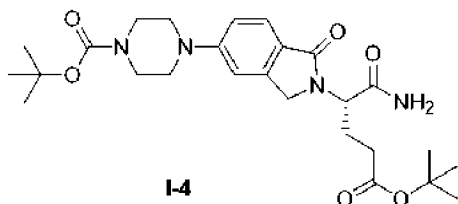


с **промежуточным соединением I-3A**:

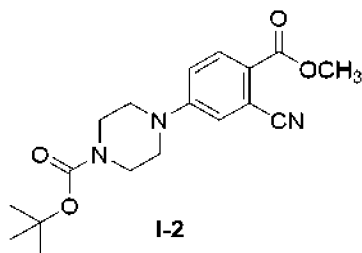


в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением

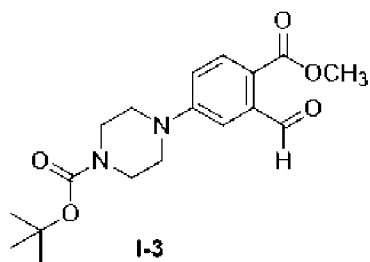
промежуточного соединения I-4:



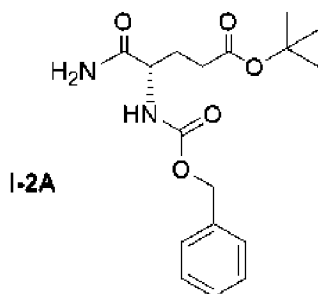
120. Способ по п. 119, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-3** получают способом, включающим восстановление **промежуточного соединения I-2**:



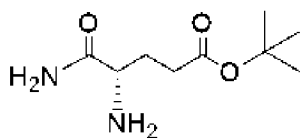
в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением **промежуточного соединения I-3**:



121. Способ по п. 120, отличающийся тем, что **промежуточное соединение I-3A** получают способом, включающим осуществление реакции **промежуточного соединения I-2A**:

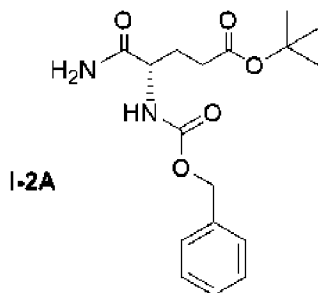


источника водорода и необязательно катализатора в растворителе с получением **промежуточного соединения I-3A**:

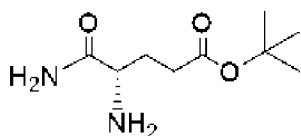
**I-3A**

122. Способ, включающий:

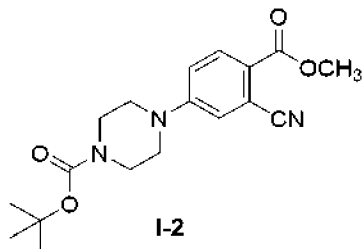
(a) осуществление реакции **промежуточного соединения I-2A**:

**I-2A**

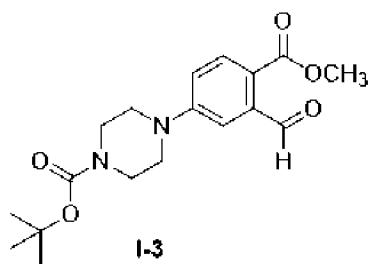
источника водорода и необязательно катализатора в растворителе с получением **промежуточного соединения I-3A**:

**I-3A**

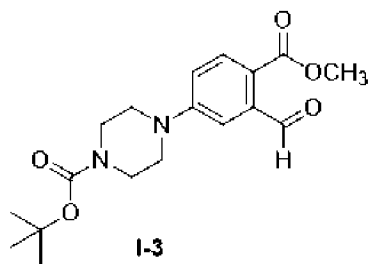
(b) восстановление **промежуточного соединения I-2**:

**I-2**

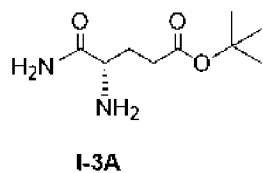
в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением **промежуточного соединения I-3**:

**I-3**

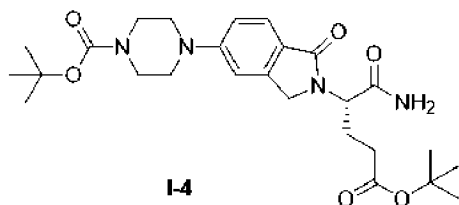
(c) осуществление реакции **промежуточного соединения I-3**:



с промежуточным соединением I-3A:

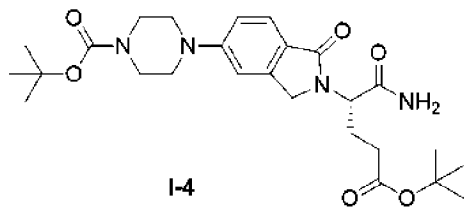


в растворителе в присутствии восстановительного агента с получением промежуточного соединения I-4:

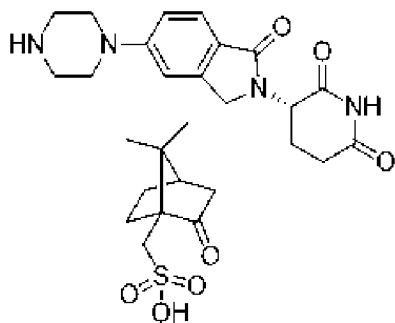


;

(d) осуществление реакции промежуточного соединения I-4:



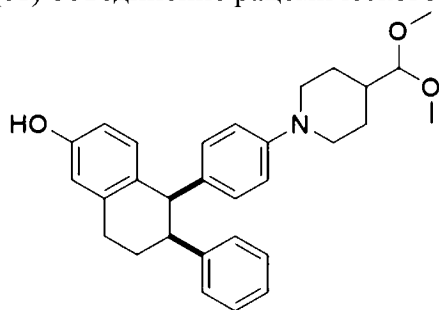
и камфорсульфоновой кислоты в растворителе с получением солевого промежуточного соединения I-8:



I-8

и одного или более побочных продуктов;

(e1) объединение рацемического **промежуточного соединения I-5**:



I-5

с добавкой в растворителе с получением первой реакционной смеси;

(e2) нагревание первой реакционной смеси до кипения с обратным холодильником с получением первого раствора с последующим охлаждением первого раствора до температуры от примерно 50°C до примерно 100 °C;

(e3) объединение (R)-пролина и воды с получением второго раствора, в котором молярное отношение (R)-пролина к общему количеству **промежуточного соединения I-5** составляет от примерно 0,40:1 до примерно 1,00:1;

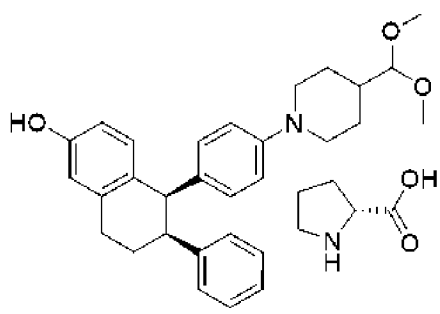
(e4) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему второго раствора к первому раствору с получением второй реакционной смеси;

(e5) добавление первого количества агента, вызывающего зародышеобразование, во вторую реакционную смесь с получением третьей реакционной смеси;

(e6) добавление от примерно 1% до менее примерно 50% по объему второго раствора к третьей реакционной смеси с получением четвертой реакционной смеси;

(e7) добавление второго количества агента, вызывающего зародышеобразование, в четвертую реакционную смесь с получением пятой реакционной смеси; и

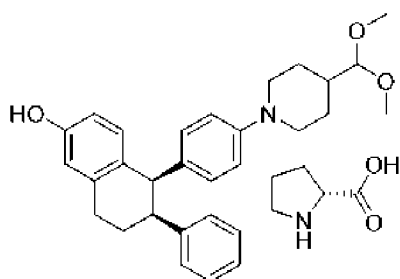
(e8) добавление оставшейся части второго раствора к пятой реакционной смеси с получением шестой реакционной смеси с получением **промежуточного соединения I-6**:



I-6

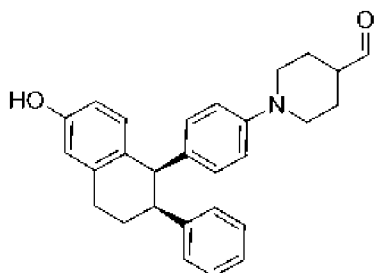
;

(h) осуществление реакции **промежуточного соединения I-6:**



I-6

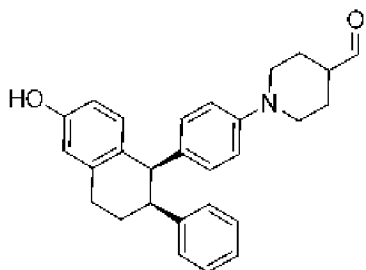
с кислотой с получением **промежуточного соединения I-9:**



I-9

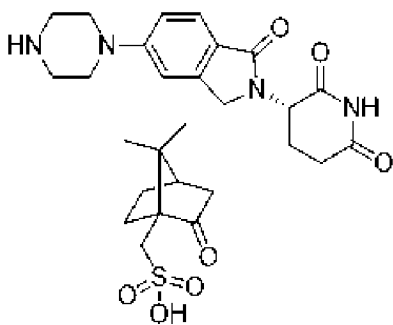
;

(i) восстановительное аминирование **промежуточного соединения I-9:**



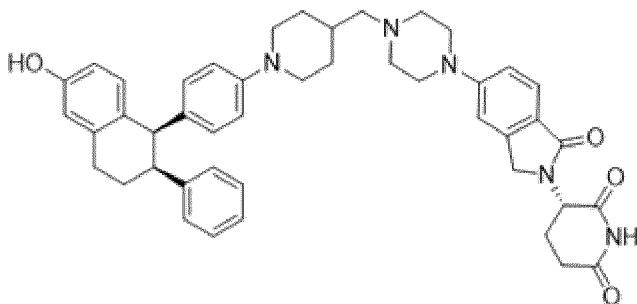
I-9

с солевым промежуточным соединением I-8:



I-8

в присутствии основания и восстановительного агента с получением соединения 1:



Соединение 1

По доверенности