

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192840** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.01.26**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.04.14**

(51) Int. Cl. *C07D 213/65* (2006.01)  
*C07D 233/60* (2006.01)  
*C07D 249/04* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07C 1/00* (2006.01)  
*A61K 31/4192* (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ  
КАРБАМОИЛОКСИМЕТИЛТРИАЗОЛЦИКЛОГЕКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

(31) **62/834,538**

(32) **2019.04.16**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/028039**

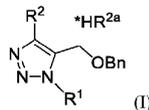
(87) **WO 2020/214545 2020.10.22**

(71) Заявитель:  
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:  
**Фокс Ричард Дж., Гуэрреро Карлос А.,  
Думмелдингер Майкл, Склиар  
Дмитрий, Пател Харшкумар, Тан  
Йичен, Джордж Дэвид Томас,  
Микенна Шейн, Джо Кэндис, Смит  
Майкл Дж. (US)**

(74) Представитель:  
**Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,  
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) Описаны улучшенные способы и соответствующие промежуточные соединения для получения соединений карбамоилоксиметилтриазолциклогексиловой кислоты. Эти соединения являются полезными в качестве антагонистов LPA.



**202192840**

**A1**

**A1**

**202192840**

# **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ КАРБАМОИЛОКСИМЕТИЛТРИАЗОЛЦИКЛОГЕКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

## **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/834,538, поданной 16 апреля 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

## **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к улучшенным способам получения соединений карбамоилоксиметилтриазолциклогексидовой кислоты и их новым промежуточным соединениям.

## **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Описаны соединения карбамоилоксиметилтриазолциклогексидовой кислоты в качестве антагонистов LPA (главным образом, LPA<sub>1</sub>), которые полезны для лечения фиброза. См., например, WO2017/223016 (US 2017/0360759). Необходимы усовершенствованные способы получения соединений карбамоилоксиметилтриазолциклогексидовой кислоты, которые обеспечивают практический крупномасштабный синтез и улучшенное качество, эффективность и безопасность продукции.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к новым способам и соответствующим новым промежуточным соединениям для получения соединений карбамоилоксиметилтриазолциклогексидовой кислоты.

Также описаны способы получения соответствующих промежуточных соединений, стереоизомеров и солей.

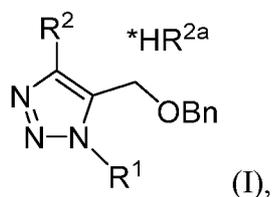
## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Отличительные признаки и преимущества изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует принимать во внимание, что определенные отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены для образования единого варианта осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для

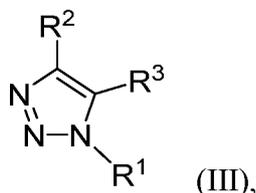
краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены для образования их подкомбинаций.

Квалифицированный специалист примет во внимание, что некоторые химические структуры, описанные в данном документе, могут быть представлены на бумаге при помощи одной или более других резонансных форм; или могут существовать в одной или более других таутомерных формах, даже кинетически, специалист признает, что такие таутомерные формы представляют только очень небольшую часть образца такого соединения (соединений). Такие соединения явно рассматриваются в объеме этого раскрытия, хотя такие резонансные формы или таутомеры здесь в явном виде не представлены.

В аспекте 1А изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (I):



где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и  $R^2$  и  $R^{2a}$  представляют собой галоген; включающему контактирование соединения Формулы (III):



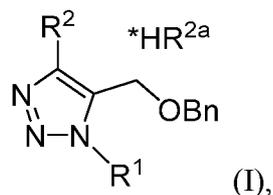
где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил;  $R^2$  представляет собой галоген; и  $R^3$  представляет собой галоген;

с Реагентом 2, который представляет собой органолитий, в Растворителе 2, который представляет собой полярный апротонный или неполярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

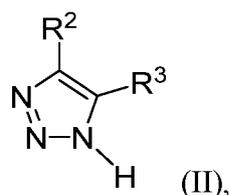
в течение времени и при температуре, достаточной для реакции обмена галоген-литий; с последующим алкилирующим агентом в Растворителе 3, который представляет собой полярный, полярный апротонный или неполярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для реакции алкилирования; с последующей сильной кислотой для получения соединения Формулы (I).

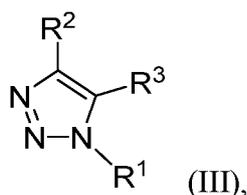
В аспекте 1В изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (I):



где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и R<sup>2</sup> и R<sup>2a</sup> представляют собой галоген; включающему (1) контактирование соединения Формулы (II):



где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляют собой галоген; со смесью Реагента 1, выбранного из R<sup>5</sup>-OM (алкоксида металла), M-OH (гидроксида металла), M<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (карбоната металла), MHCO<sub>3</sub> (бикарбоната металла) (R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>N (третичного амина) и в их смеси, в Растворителе 1, который представляет собой R<sup>4</sup>-OH, полярный протонный, полярный апротонный или неполярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей; и последующее добавление алкилирующего агента; где M представляет собой металл, выбранный из Li, Na, K и Cs; и R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил; в течение времени и при температуре, достаточной для реакции алкилирования, и с получением соединения Формулы (III):



где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; R<sup>2</sup> представляет собой галоген; и R<sup>3</sup> представляет собой галоген; и (2) контактирование соединения Формулы (III) с Реагентом 2, который представляет собой органолитий, в Растворителе 2, который представляет собой полярный апротонный или неполярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей; в течение времени и при температуре, достаточной для реакции обмена галоген-литий, с последующим алкилирующим агентом в Растворителе 3, который представляет собой

полярный, полярный апротонный или неполярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для реакции алкилирования, с последующей сильной кислотой, с получением соединения Формулы (I).

В аспекте 2А в пределах аспекта 1А изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (I);

включающему контактирование соединения Формулы (III) с Реагентом 2, выбранным из *n*-BuLi, *n*-HexLi и PhLi, в Растворителе 2, выбранном из гексанов, THF, MeTHF и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для реакции обмена галоген-литий; с последующим алкилирующим агентом, выбранным из бензил хлорметилового эфира, в течение времени и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для алкилирования, и сильной кислотой, выбранной из HBr в уксусной кислоте или смеси ацетилбромида и 2-пропанола, в Растворителе 3, выбранном из THF, CH<sub>3</sub>CN, IPAc, MeTHF и смеси вышеуказанных растворителей, с получением соединения Формулы (I).

В аспекте 2В в пределах аспекта 1В изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (I);

включающему (1) контактирование соединения Формулы (II) со смесью алкоксида металла, выбранного из LiOtBu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, NaOtBu, KOtBu, LiOH, LiOH\*H<sub>2</sub>O, LiOMe и их смеси, в Растворителе 1, выбранном из CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>3</sub>OH, THF, EtOAc, IPAc, MeTHF, ацетона, MIBK, CH<sub>3</sub>CN, NMP, DMF, DCM, H<sub>2</sub>O и смеси вышеуказанных растворителей; и с последующим алкилирующим агентом, выбранным из метилиодида, диметилсульфата, диметилкарбоната, метилтозилата и их смеси;

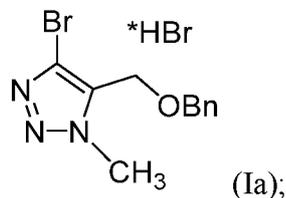
в течение от 24 до 72 часов и при температуре, достаточной для алкилирования, и с получением соединения Формулы (III);

и (2) контактирование соединения Формулы (III) с Реагентом 2, выбранным из *n*-BuLi, *n*-HexLi и PhLi, в Растворителе 2, выбранном из гексанов, THF, MeTHF и смеси вышеуказанных растворителей;

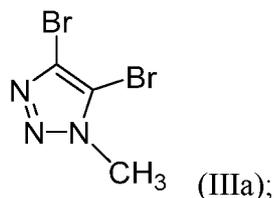
в течение времени и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для реакции обмена галоген-литий, и с последующим алкилирующим агентом, выбранным из бензил хлорметилового эфира, в течение времени и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для алкилирования, и сильной кислотой, выбранной из HBr в уксусной кислоте, или смеси

ацетилбромида и 2-пропанола в Растворителе 3, выбранном из THF, CH<sub>3</sub>CN, IPAc, MeTHF и смеси вышеуказанных растворителей, с получением соединения Формулы (I).

В аспекте 3А изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (Ia):



включающему контактирование соединения Формулы (IIIa):

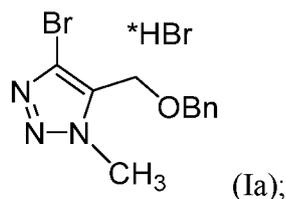


с n-BuLi в гексанах;

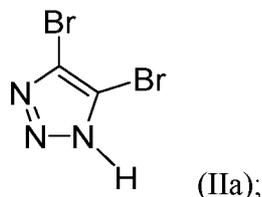
в течение < 1 часа и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для реакции обмена галоген-литий, с последующим бензил хлорметилловым эфиром;

в течение от 5 до 24 часов и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для алкилирования, и 33 масс.% HBr в уксусной кислоте в CH<sub>3</sub>CN, с получением соединения Формулы (Ia).

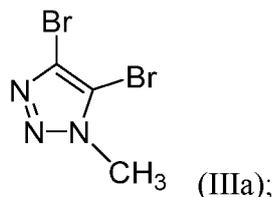
В аспекте 3В изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (Ia):



включающему (1) контактирование соединения Формулы (IIa):

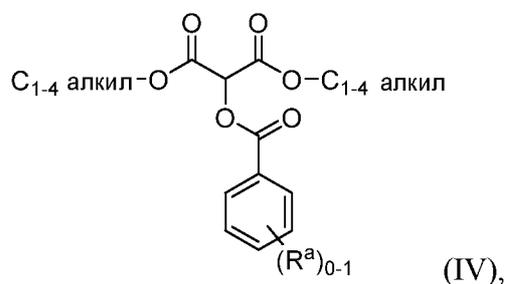


со смесью CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH и LiOtBu в THF при температуре < 40°C в течение от 1 до 2 часов; с последующим добавлением CH<sub>3</sub>I и продолжая выдерживать в течение от 24 до 48 часов, с получением соединения Формулы (IIIa):



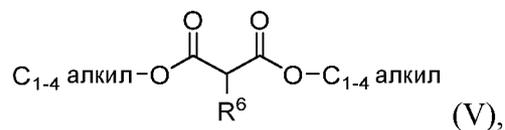
и (2) контактирование соединения Формулы (IIIa) с *n*-BuLi в гексанах; в течение < 1 часа и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для реакции обмена галоген-литий, с последующим бензил хлорметилловым эфиром в течение от 5 до 24 часов и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для алкилирования, и 33 масс.% HBr в уксусной кислоте в CH<sub>3</sub>CN, с получением соединения Формулы (Ia).

В аспекте 4А изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (IV), или его соли:



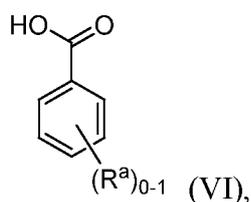
где R<sup>a</sup> представляет собой -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>;

включающему контактирование соединения Формулы (V):



где R<sup>6</sup> представляет собой галоген;

с соединением Формулы (VI) или его солью:

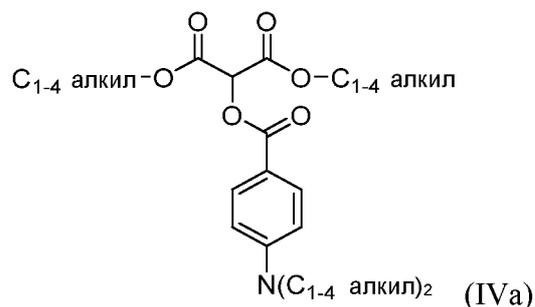


где R<sup>a</sup> представляет собой -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>;

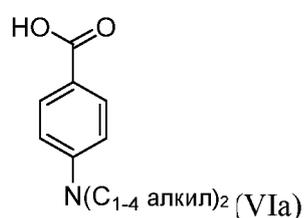
в присутствии неорганического основания и катализатора межфазного переноса в Растворителе 4, который представляет собой полярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (IV) или его соли.

В аспекте 5А в пределах аспекта 4А изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (IVa), или его соли:



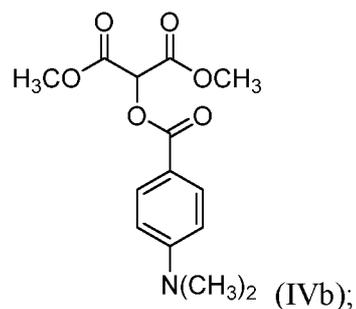
включающему контактирование соединения Формулы (V) с соединением Формулы (VIa) или его солью:



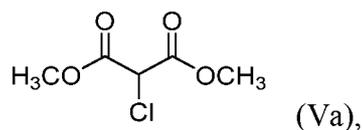
в присутствии  $\text{KHCO}_3$  и  $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_4\text{NBг}$  в Растворителе 4, выбранном из DMF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , NMP, DMAc, HMPA, DMPU, DME, THF и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 25 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (IVa) или его соли.

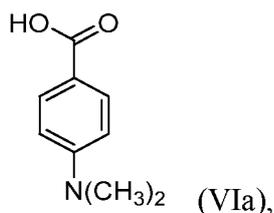
В аспекте 6А изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (IVb):



включающему контактирование соединения Формулы (Va):



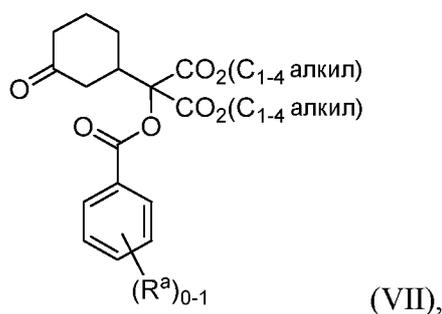
с соединением Формулы (VIa):



в присутствии  $\text{KHCO}_3$  и  $(\text{Et})_4\text{NBr}$  в DMF;

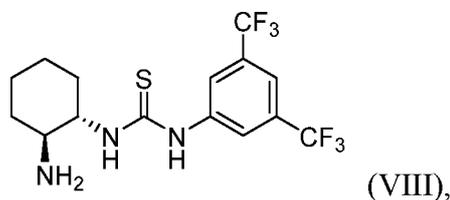
в течение от 4 до 72 часов и при температуре от 25 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (IVb).

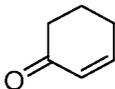
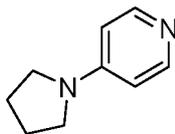
В аспекте 7A изобретение относится к способу получения соединения Формулы (VII) или его стереоизомера или соли:



где  $\text{R}^a$  представляет собой  $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$ ;

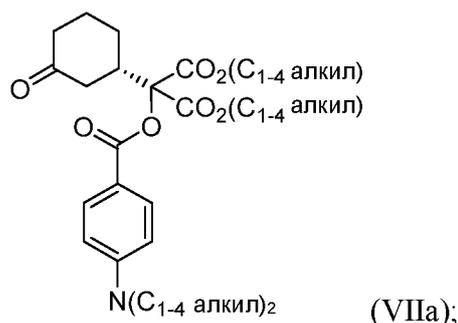
включающему контактирование соединения Формулы (VIII) или его соли:



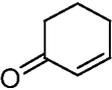
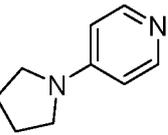
в присутствии  и сокатализатора, выбранного из  и 4-DMAP, на водной основе или без нее, в Растворителе 5, который представляет собой неполярный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (VII) или его стереоизомера или соли.

В аспекте 8A в пределах аспекта 7A изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (VIIa) или его соли:

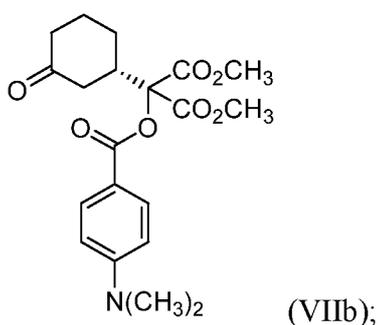


включающему контактирование соединения Формулы (VIII) или его соли;

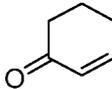
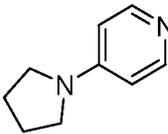
в присутствии  и  с или без водным КОН в Растворителе 5, выбранным из толуола, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, трифтортолуола, 1,2-дихлорбензола и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 25 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (VIIa) или его соли.

В аспекте 9А изобретение относится к способу получения соединения, имеющего структуру Формулы (VIIb):

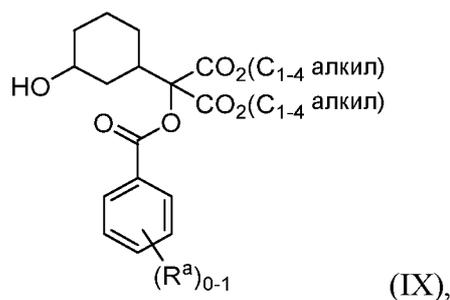


включающему контактирование соединения Формулы (VIII) или его соли;

в присутствии  и  с или без водным КОН в толуоле;

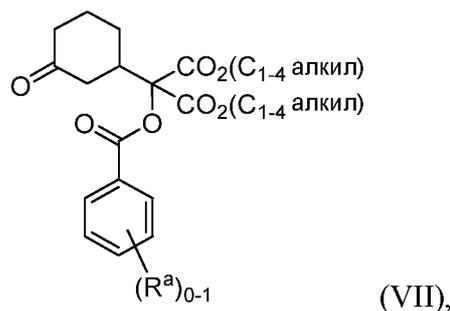
в течение от 24 до 48 часов и при температуре от 25 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (VIIb).

В аспекте 10А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (IX) или его стереоизомера или соли:



где  $R^a$  представляет собой  $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ ;

включающему контактирование соединения Формулы (VII) или его соли:

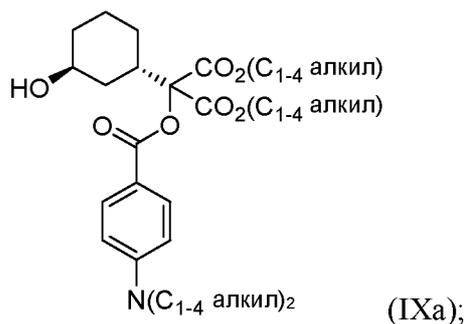


где  $R^a$  представляет собой  $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ ;

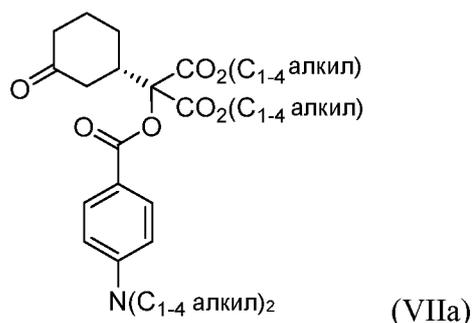
с катализатором на основе переходного металла в присутствии двухосновной кислоты в Растворителе б, который представляет собой протонный или полярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для восстановления кетонов, с получением соединения Формулы (IX) или его стереоизомера или соли.

В аспекте 11А в пределах аспекта 10А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (IXа) или его соли:



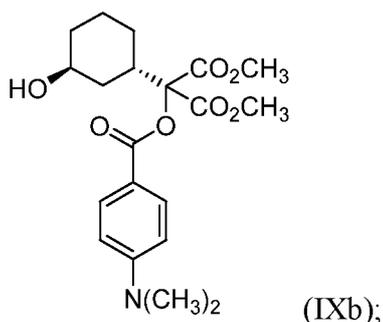
включающему контактирование соединения Формулы (VIIа) или его соли:



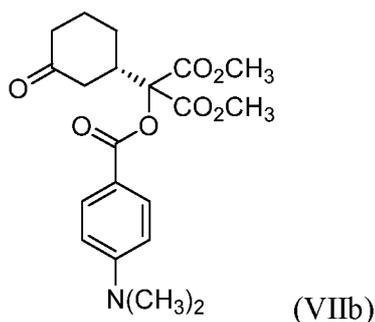
с катализатором на основе переходного металла, выбранным из  $\text{IrCl}_4$ ,  $\text{IrCl}_4$ \*гидрата или  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , в присутствии фосфористой кислоты в Растворителе 6, выбранном из IPA, MeOH, EtOH, *t*-AmOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , NMP, DMF, DMAc, сульфолана и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 65 до 100°C, достаточной для восстановления кетонов, с получением соединения Формулы (IXa) или его соли.

В аспекте 12А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (IXb):



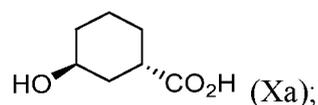
включающему контактирование соединения Формулы (VIIb):



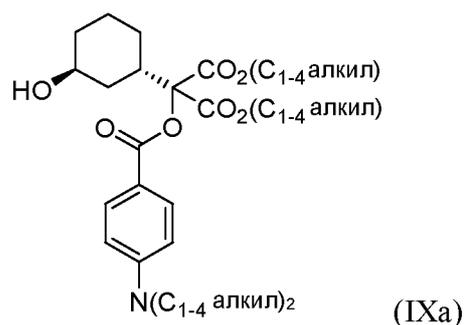
с  $\text{IrCl}_4$ \*гидратом или  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  в присутствии фосфористой кислоты в IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  или смеси вышеуказанных растворителей;

в течение от 24 до 96 часов и при температуре от 80 до 85°C, достаточной для восстановления кетонов, с получением соединения Формулы (IXb).

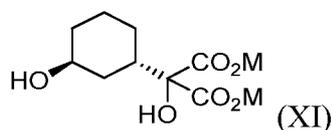
В аспекте 13А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:



включающему (1) контактирование соединения Формулы (IXa) или его соли:



с Реагентом 3, выбранным из NaOH, KOH, LiOH, тетраалкиламмония гидроксида и их смеси, в водном растворе R<sup>7</sup>-OH, где R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; в течение до 48 часов при температуре от 80 до 85°C, достаточной для гидролиза всех трех сложноэфирных фрагментов, с получением соединения Формулы (XI);



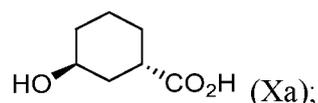
где M представляет собой металл, выбранный из Li, Na, K, и тетраалкиламмоний;

(2) контактирование с кислотой в протонном растворителе; и

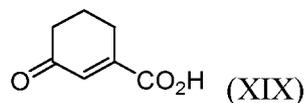
(3) контактирование с иодной кислотой в протонном растворителе;

в течение до 48 часов при температуре от 20 до 25°C, достаточной для окисления, с получением соединения Формулы (Xa) или его соли.

В аспекте 13В изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

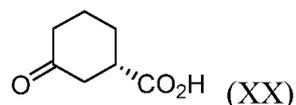


включающему (1) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли:



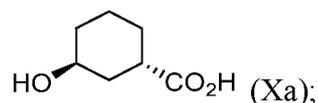
с биокатализатором енредуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органического соразтворителя, выбранного из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (XX);

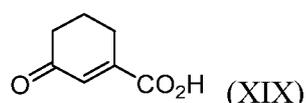


с последующим (2) добавлением биокатализатора кеторедуктазы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси; в течение дополнительного времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

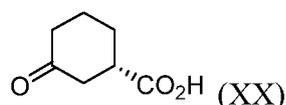
В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:



включающему (1) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли:

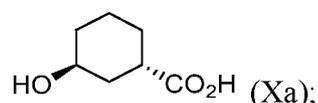


с биокатализатором енредуктазой, выбранной из ERED-302, ERED-303 и ERED-211, в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим соразстворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси; в течение времени при температуре от 25 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (XX);

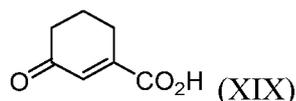


с последующим (2) добавлением биокатализатора кеторедуктазы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси; в течение дополнительного времени при температуре от 25 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

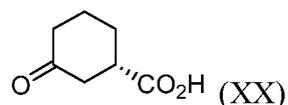


включающему (1) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли:



с биокатализатором енредуктазой, выбранной из ERED-302, ERED-303, и ERED-211, в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим соразстворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

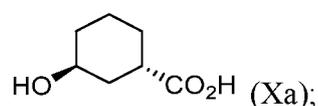
в течение, по меньшей мере, 14 часов при температуре от 25 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (XX);



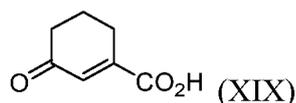
с последующим (2) добавлением KRED-P2-G03 с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение, по меньшей мере, 2 дополнительных часов при температуре от 25 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

В аспекте 13С изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:



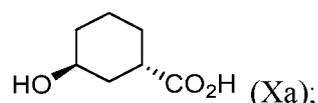
включающему контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли:



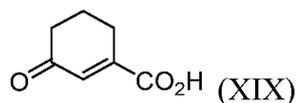
с комбинацией биокатализатора енредуктазы с биокатализатором кеторедуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:



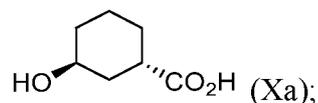
включающему контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли:



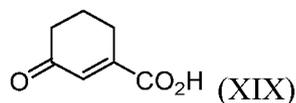
с комбинацией биокатализатора енредуктазы, выбранной из ERED-302, ERED-303, и ERED-211; с биокатализатором кеторедуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение времени при температуре от 20 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:



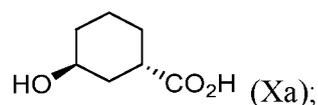
включающему контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли:



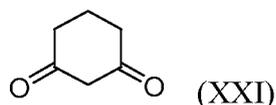
с комбинацией биокатализатора энредуктазы, выбранной из ERED-302, ERED-303, и ERED-211; с KRED-P2-G03 в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение, по меньшей мере, 14 часов при температуре от 20 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

В аспекте 13D изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

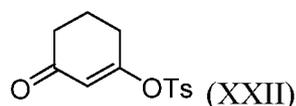


включающему (1) контактирование соединения Формулы (XXI) или его соли:



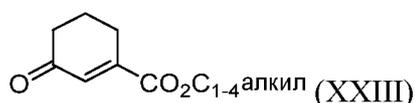
с реагентом с сульфонилхлоридной группой в апротонном полярном растворителе и неорганическом или органическом основании;

в течение времени и при температуре, достаточной для O-сульфонилирования, с получением соединения Формулы (XXII);

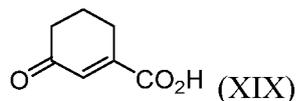


(2) либо (a) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, фосфинового лиганда и органического или неорганического основания в присутствии (C<sub>1-4</sub> алкил)-ОН с продуванием монооксидом углерода;

в течение времени при температуре и давлении, достаточных для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XXIII);



затем с последующим контактированием соединения Формулы (XXIII) с водным основанием с получением соединения Формулы (XIX) или его соли:

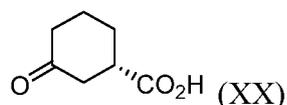


либо (b) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, фосфинового лиганда в присутствии неорганического или органического основания, в воде и другом полярном апротонном растворителе; с продуванием монооксидом углерода;

в течение времени при температуре и давлении, достаточных для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XIX) или его соли;

(3) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли с биокатализатором енредуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим соразтворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

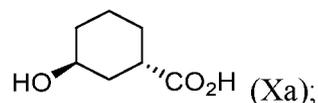
в течение времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (XX);



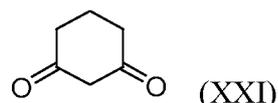
с последующим (4) добавлением биокатализатора кеторедуктазы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение дополнительного времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

В аспекте 13E изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

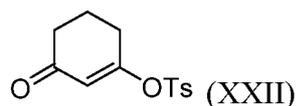


включающему (1) контактирование соединения Формулы (XXI) или его соли:



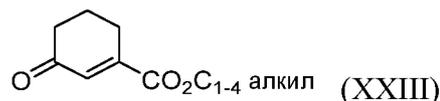
с р-толуолсульфонилхлоридом в этилацетате и триэтиламине;

в течение, по меньшей мере, 12 часов при температуре от 0 до 10°C, достаточной для О-сульфонилирования, с получением соединения Формулы (XXII);

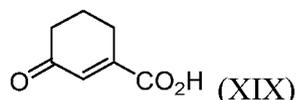


(2) либо (а) контактирование соединения Формулы (XXII) с ацетатом палладия (II), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропаном и N,N-диизопропилэтиламином в присутствии (C<sub>1-4</sub> алкил)-ОН с продуванием монооксидом углерода;

в течение, по меньшей мере, 12 часов при температуре от 20 до 60°C и давлении монооксида углерода, достаточном для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XXIII);



затем с последующим контактированием соединения Формулы (XXIII) с водным основанием с получением соединения Формулы (XIX) или его соли:

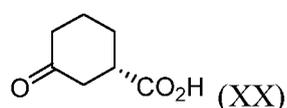


или (b) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, выбранным из Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, и Pd(DPPP)Cl<sub>2</sub>, фосфинового лиганда, выбранного из 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, гас-BINAP, Xantphos, Josiphos SL-J001-1, Josiphos SL-J009-1-G3 палладацикла и VIPHEP, и неорганического или органического основания, выбранного из K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина, трет-бутилтетраметилгуанидина, тетраметилгуанидина, KHCO<sub>3</sub>, DBU, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, и KOAc, в воде и полярном апротонном растворителе, выбранном из EtOAc, 2-MeTHF, CH<sub>3</sub>CN, DMAc, THF и их смеси; с продуванием монооксидом углерода;

в течение, по меньшей мере, 12 часов при температуре от 20 до 60°C и давлении монооксида углерода, достаточном для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XIX) или его соли;

(3) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли с биокатализатором енредуктазой, выбранной из ERED-302, ERED-303, и ERED-211, в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим соразстворителем, таким как DMSO, IPA, диоксан или ацетон;

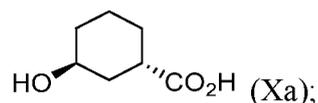
в течение времени при температуре от 20 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (XX);



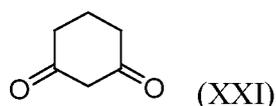
с последующим (4) добавлением биокатализатора кеторедуктазы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение дополнительного времени при температуре от 25 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

В аспекте 13F изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

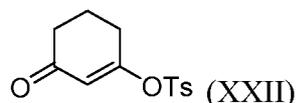


включающему (1) контактирование соединения Формулы (XXI):



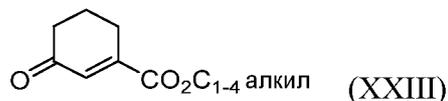
с реагентом с сульфонилхлоридной группой в апротонном полярном растворителе и неорганическом или органическом основании;

в течение времени и при температуре, достаточной для O-сульфонилирования, с получением соединения Формулы (XXII);

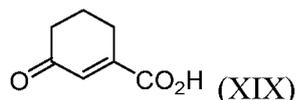


(2) либо (a) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, фосфинового лиганда и органического аминного основания в присутствии (C<sub>1-4</sub> алкил)-ОН с продуванием монооксидом углерода;

в течение времени при температуре и давлении, достаточных для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XXIII);



затем с последующим контактированием соединения Формулы (XXIII) с водным основанием с получением соединения Формулы (XIX) или его соли:



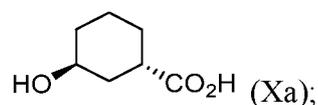
либо (b) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, фосфинового лиганда в присутствии неорганического или органического основания в воде и другом полярном апротонном растворителе с продуванием монооксидом углерода;

в течение времени и при температуре и давлении монооксида углерода, достаточных для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XIX) или его соли;

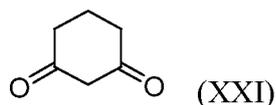
(3) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли с комбинацией биокатализатора енредуктазы с биокатализатором кеторедуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

В аспекте 13G изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

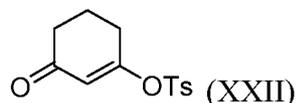


включающему (1) контактирование соединения Формулы (XXI):



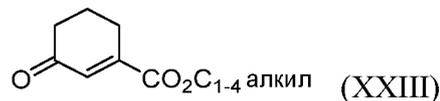
с *p*-толуолсульфонилхлоридом в этилацетате и триэтиламине;

в течение, по меньшей мере, 12 часов при температуре от 0 до 10°C, достаточной для *O*-сульфонилирования, с получением соединения Формулы (XXII);

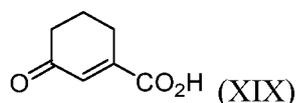


(2) либо (а) контактирование соединения Формулы (XXII) с ацетатом палладия (II), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропаном и *N,N*-диизопропилэтиламином в присутствии ( $C_{1-4}$  алкил)-ОН с продуванием монооксидом углерода;

в течение, по меньшей мере, 12 часов при температуре от 20 до 60°C и давлении монооксида углерода, достаточном для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XXIII);



затем с последующим контактированием соединения Формулы (XXIII) с водным основанием с получением соединения Формулы (XIX) или его соли:



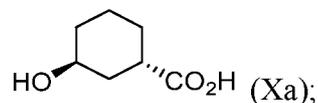
либо (b) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, выбранным из  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2(CH_3CN)_2$ , и  $Pd(DPPP)Cl_2$ ,

фосфинового лиганда, выбранного из 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, гас-BINAP, Xantphos, Josiphos SL-J001-1, Josiphos SL-J009-1-G3 палладацикла, и VIPHEP, и неорганического или органического основания, выбранного из  $K_2CO_3$ , диизопропилэтиламина, триэтиламина, трет-бутилтетраметилгуанидина, тетраметилгуанидина,  $KHCO_3$ , DBU,  $Na_2CO_3$ , и KOAc, в воде и полярном апротонном растворителе, выбранном из EtOAc, 2-MeTHF,  $CH_3CN$ , DMAc, THF, и их смеси; с продуванием монооксидом углерода;

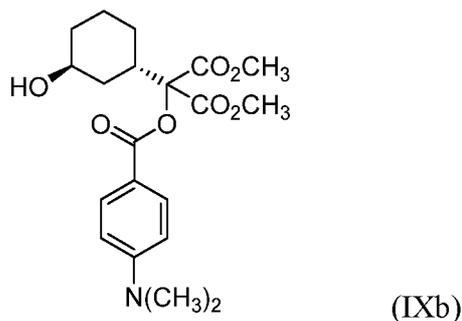
в течение, по меньшей мере, часов и при температуре от 20 до 60°C и давлении монооксида углерода, достаточном для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XIX) или его соли;

(3) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли с комбинацией биокатализатора енредуктазы, выбранной из ERED-302, ERED-303, и ERED-211; с KRED-P2-G03 в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси; в течение, по меньшей мере, 14 часов при температуре от 20 до 35°C, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

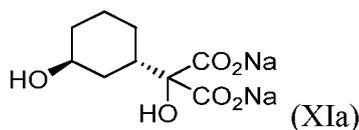
В аспекте 14A изобретение относится к способу получения соединения Формулы (Xa):



включающему (1) контактирование соединения Формулы (IXb) или его соли:



с NaOH в водном растворе IPA в течение, по меньшей мере, 12 часов при температуре от 80 до 85°C, достаточной для получения соединения Формулы (XIa);

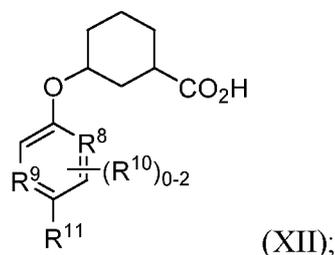


(2) контактирование с водной HCl; и

(3) контактирование с иодной кислотой в водном растворе IPA;

в течение до 48 часов при температуре от 20 до 25°C, достаточной для окисления, с получением соединения Формулы (Xa).

В аспекте 15A изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XII) или его стереоизомера или соли:

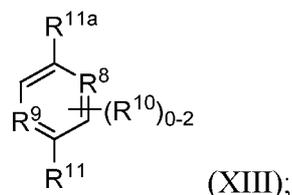


где: R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

R<sup>10</sup> независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

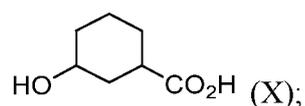
R<sup>11</sup> независимо представляет собой Br, Cl или I;

включающему контактирование соединения Формулы (XIII) или его соли:



где: R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> являются такими же, как указано выше в Формуле (XII), и R<sup>11a</sup> представляет собой галоген;

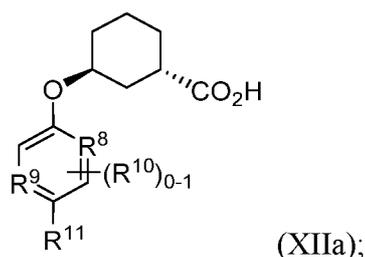
с соединением Формулы (X) или его стереоизомером или солью:



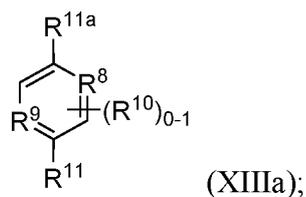
в присутствии алкоксида металла в Растворителе 7, который представляет собой полярный апротонный или неполярный растворитель, или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (XII) или его стереоизомера или соли.

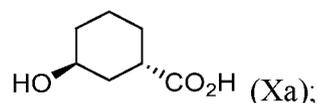
В аспекте 16A в пределах аспекта 15A изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XIIa) или его соли:



включающему контактирование соединения Формулы (XIIIa) или его соли:

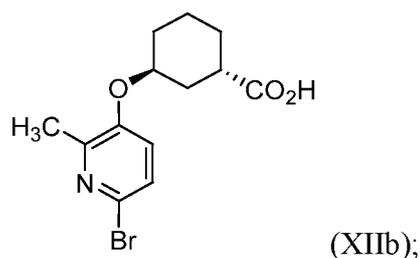


с соединением Формулы (Xa) или его солью:

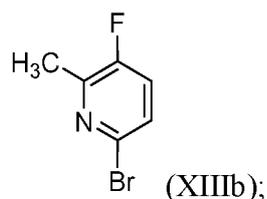


в присутствии алкоксида металла, выбранного из KOtBu, KHMDS, NaHMDS, и амилата калия; в Растворителе 7, выбранном из DMF, MTBE, DMAc, NMP, DMPU, THF, 2-MeTHF, CPME, диизопропилового эфира, толуола и смеси вышеуказанных растворителей; в течение времени и при температуре от 20 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (XIIIa) или его соли.

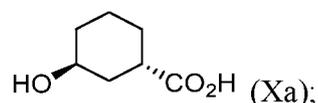
В аспекте 17A изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XIIIb) или его соли:



включающему контактирование соединения Формулы (XIIIb) или его соли:



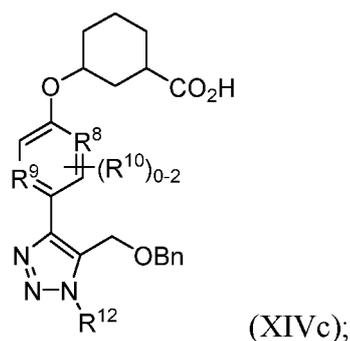
с соединением Формулы (Xa) или его солью:



в присутствии KOtBu в смеси DMF/MTBE;

в течение от 18 до > 48 часов и при температуре от 20 до 35°C, достаточной для замещения фторида, с получением соединения Формулы (XIIIb) или его соли.

В аспекте 18A изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XIVc) или его стереоизомера или соли:

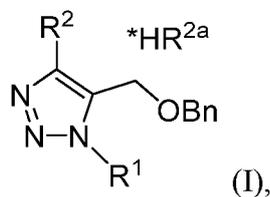


где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

$R^{12}$  представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

включающему (1) контактирование соединения Формулы (I):

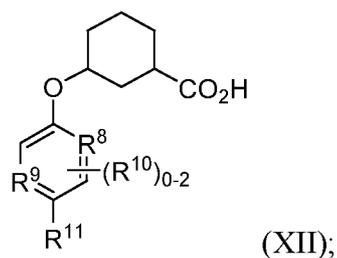


где  $R^1$  представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и  $R^2$  и  $R^{2a}$  представляют собой галоген;

с металлоорганическим реагентом и с неорганическим реагентом или без него в Растворителе 8, который представляет собой полярный апротонный или неполярный растворитель, или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для реакции обмена галоген-металл; затем

(2) контактирование соединения Формулы (XII) или его стереоизомера или соли:



где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

$R^{11}$  представляет собой Br или Cl;

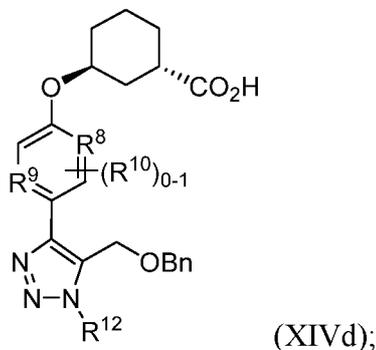
с продуктом реакции обмена галоген-металл и палладиевым катализатором в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре, достаточной для C-C сочетания; и

(3) контактирование с агентом, связывающим металл, в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре, достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVc) или его стереоизомера или соли.

В аспекте 19А в пределах аспекта 18А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XIVd) или его соли:



где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-4}$  алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген; и

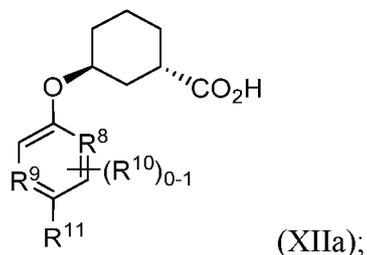
$R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

включающему (1) контактирование соединения Формулы (I),

с металлоорганическим реагентом, который представляет собой реактив Гриньяра, выбранный из  $i\text{-PrMgCl}$ ,  $i\text{-PrMgCl}^*\text{LiCl}$  и  $i\text{-PrMgBr}$ , или литийорганический реагент, выбранный из метиллития,  $n$ -бутиллития, изопропиллития, *втор*-бутиллития, *трет*-бутиллития, и фениллития; с или без неорганическим реагентом, выбранным из  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$ , и  $\text{ZnI}_2$ , в Растворителе 8, выбранном из THF, 2-MeTHF, DMF, DMA, DMPU, NMP, 1,4-диоксана и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от  $-5$  до  $25^\circ\text{C}$ , достаточной для реакции обмена галоген-металл и образования цинкорганического соединения;

(2) контактирование соединения Формулы (XIIa) или его соли:



с продуктом реакции обмена галоген-металл, который представляет собой металлоорганический реагент, и палладиевым катализатором, выбранным из  $\text{PdCl}_2(\text{Xantphos})$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  или  $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{Brettphos}$ , BINAP, dppf, DPEPhos и Xantphos в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре от  $-5$  до  $40^\circ\text{C}$ , достаточной для C-C сочетания; и

(3) контактирование с агентом, связывающим металл, выбранным из тринатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты или динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре от  $-5$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVd) или его соли.

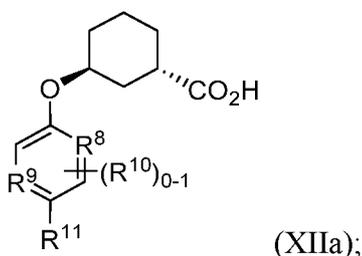
В другом аспекте в пределах аспекта 18А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XIVd) или его соли,

включающему (1) контактирование соединения Формулы (I),

с металлоорганическим реагентом, который представляет собой реактив Гриньяра, выбранный из  $i\text{-PrMgCl}$  (2,15 М в THF),  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (1,3 М в THF), и  $i\text{-PrMgBr}$  (2,9 М в 2-МеТНФ), или литийорганическим реагентом, выбранным из метиллития, *n*-бутиллития, изопропиллития, *втор*-бутиллития, *трет*-бутиллития, и фениллития; с или без неорганическим реагентом, выбранным из  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$ , и  $\text{ZnI}_2$ , в Растворителе 8, выбранном из THF, 2-МеТНФ, DMF, DMA, DMPU, NMP, 1,4-диоксана и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от  $-5$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , достаточной для реакции обмена галоген-металл и образования цинкоорганического соединения;

(2) контактирование соединения Формулы (XIIa) или его соли:



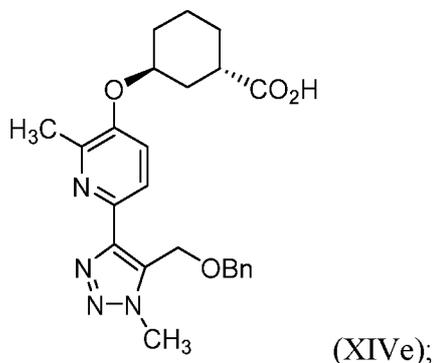
с продуктом реакции обмена галоген-металл, который представляет собой металлоорганический реагент, и палладиевым катализатором, выбранным из  $\text{PdCl}_2(\text{Xantphos})$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  или  $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{Brettphos}$ , BINAP, dppf, DPEPhos и Xantphos, в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре от  $-5$  до  $40^{\circ}\text{C}$ , достаточной для C-C сочетания; и

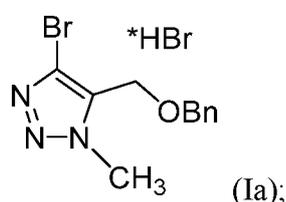
(3) контактирование с агентом, связывающим металл, выбранным из тринатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты или динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре от  $-5$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVd) или его соли.

В аспекте 20А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XIVe), выделенного в виде свободной кислоты или ее соли, выбранной из соли калия, тетраметиламмония, *трет*-бутиламина, дициклогексиламина и трометамина:



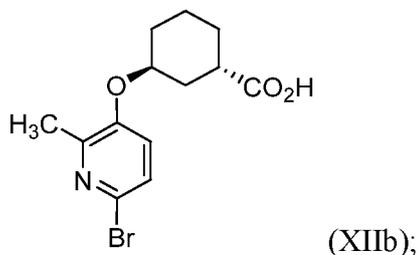
включающему (1) контактирование соединения Формулы (Ia):



с *i*-PrMgCl (2,15 М в THF), с или без ZnCl<sub>2</sub>, в THF;

в течение времени и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для реакции обмена галоген-металл и образования цинкорганического соединения (если присутствует ZnCl<sub>2</sub>);

(2) контактирование соединения Формулы (XIIb) или его соли:



с *i*-PrMgCl (2,15 М в THF), с или без ZnCl<sub>2</sub>, магниорганическим (или цинкорганическим) реагентом и PdCl<sub>2</sub>(Xantphos) в THF;

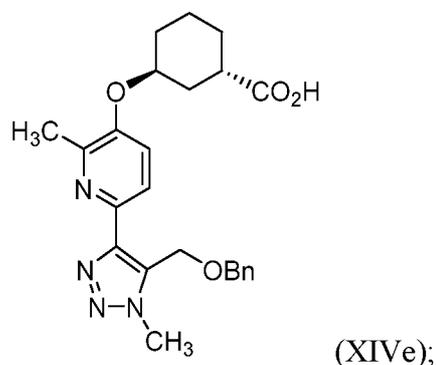
в течение > 12 часов и при температуре от -5 до 40°C, достаточной для C-C сочетания; и

(3) последовательно контактирование с тринатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты или динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты в смеси растворителя THF, с или без перкарбонатом натрия и бисульфитом натрия (или метабисульфитом натрия);

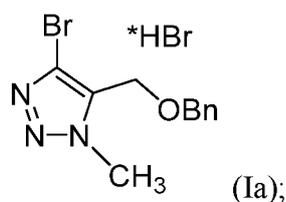
в течение > 1 часа и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVe), затем выделенного в виде либо свободной

кислоты, либо ее соли, выбранной из соли калия, тетраметиламмония, *трет*-бутиламина, дициклогексиламина и трометамина.

В аспекте 20В изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XIVe), выделенного в виде либо свободной кислоты, либо ее соли, выбранной из соли калия, тетраметиламмония, *трет*-бутиламина, дициклогексиламина и трометамина:



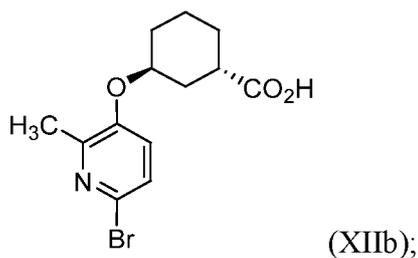
включающему (1) контактирование соединения Формулы (Ia):



с *i*-PrMgCl (2,15 М в THF) в THF;

в течение времени и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для реакции обмена галоген-металл и;

(2) контактирование соединения Формулы (XIIb) или его соли:



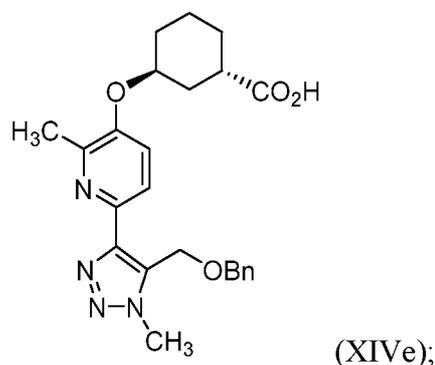
с *i*-PrMgCl (2,15 М в THF), ZnCl<sub>2</sub>, магнийорганическим реагентом и PdCl<sub>2</sub> (Xantphos) в THF; в течение > 12 часов и при температуре от -5 до 40°C, достаточной для C-C сочетания; и

(3) последовательно контактирование с тринатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты или динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты в смеси растворителя THF, перкарбоната натрия и бисульфита натрия (или метабисульфита натрия);

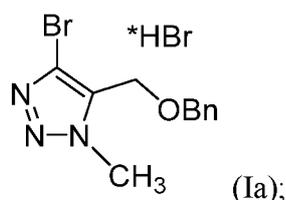
в течение > 1 часа и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVe), затем выделенного в виде либо свободной

кислоты, либо ее соли, выбранной из соли калия, тетраметиламмония, *трет*-бутиламина, дициклогексиламина и трометамина.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XIVe), выделенного в виде либо свободной кислоты, либо ее соли, выбранной из соли калия, тетраметиламмония, *трет*-бутиламина, дициклогексиламина и трометамина:



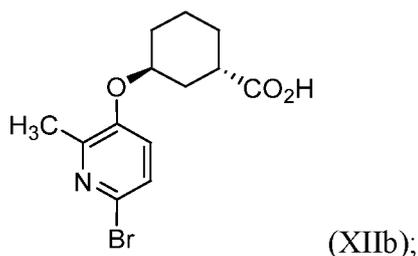
включающему (1) контактирование соединения Формулы (Ia):



с *i*-PrMgCl (2,15 М в THF) и ZnCl<sub>2</sub> в THF;

в течение времени и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для реакции обмена галоген-металл и образования цинкорганического соединения;

(2) контактирование соединения Формулы (XIIb) или его соли:



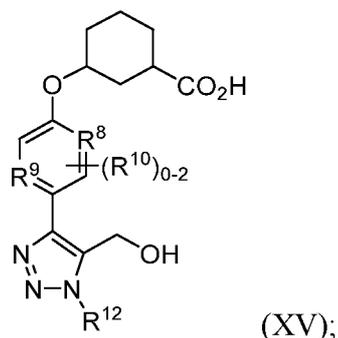
с *i*-PrMgCl (2,15 М в THF), цинкорганическим реагентом и PdCl<sub>2</sub> (Xantphos) в THF;

в течение > 12 часов и при температуре от -5 до 40°C, достаточной для C-C сочетания; и

(3) контактирование с тринатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты в смеси растворителя THF;

в течение 1 часа и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVe), затем выделенного в виде либо свободной кислоты, либо ее соли, выбранной из соли калия, тетраметиламмония, *трет*-бутиламина, дициклогексиламина и трометамина.

В аспекте 21А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XV) или его стереоизомера или соли:

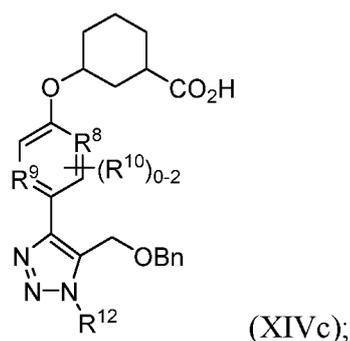


где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-6}$  алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген; и

$R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

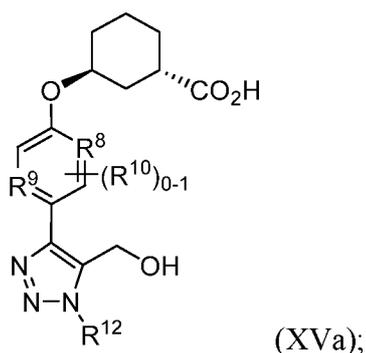
включающему контактирование соединения Формулы (XIVc) или его стереоизомера или соли:



с катализатором на основе переходного металла и с или без неорганической или органической кислотой в Растворителе 9, который представляет собой полярный протонный или полярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для гидрогенолиза, с получением соединения Формулы (XV) или его стереоизомера или соли.

В аспекте 22А в пределах аспекта 21А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVa) или его соли:

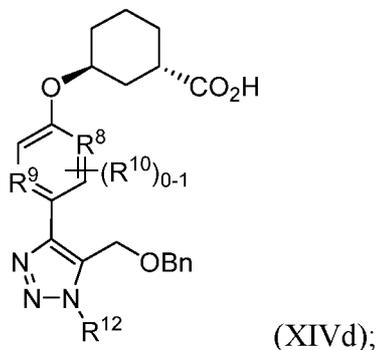


где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-4</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

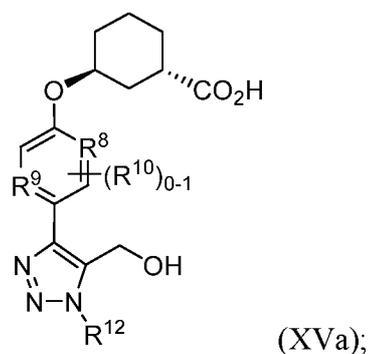
$R^{12}$  представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

включающему контактирование соединения Формулы (XIVd) или его соли:



с катализатором на основе переходного металла, выбранным из 5-20 масс.% Pd/C, с или без неорганической или органической кислотой, выбранной из лимонной кислоты, щавелевой кислоты, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, в Растворителе 9, выбранном из EtOH, MeOH, воды, THF, DMAc, NMP, IPA, t-AmOH, MeTHF, DMF, CH<sub>3</sub>CN, EtOAc, IPOAc и смеси вышеуказанных растворителей; в течение времени и при температуре от 20 до 60°C, достаточной для гидрогенолиза, с получением соединения Формулы (XVa) или его соли.

В другом аспекте в пределах аспекта 21A изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVa) или его соли:

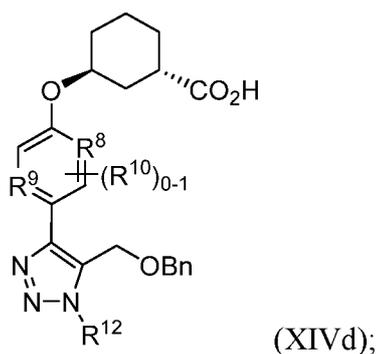


где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-4</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

$R^{12}$  представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

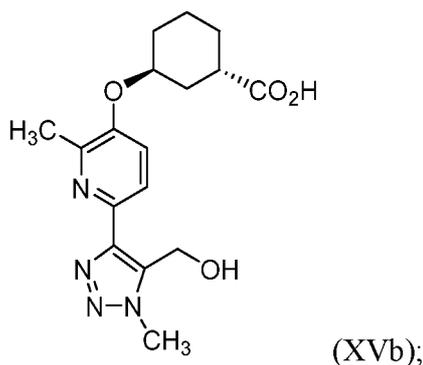
включающему контактирование соединения Формулы (XIVd) или его соли:



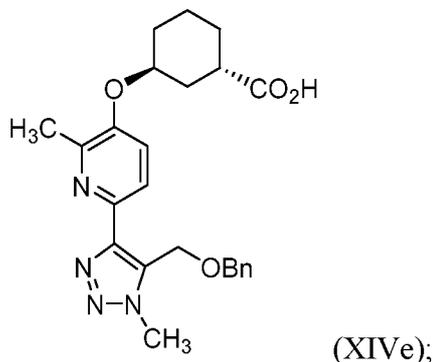
с катализатором на основе переходного металла, выбранным из 5-20 масс.% Pd/C, с или без неорганической или органической кислотой, выбранной из лимонной кислоты, щавелевой кислоты, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, в Растворителе 9, выбранном из EtOH, MeOH, THF, DMAc, NMP, IPA, t-AmOH, MeTHF, MeTHF, DMF, CH<sub>3</sub>CN, EtOAc, IPOAc и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 20 до 60°C, достаточной для гидрогенолиза, с получением соединения Формулы (XVa) или его соли.

В аспекте 23А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVb):



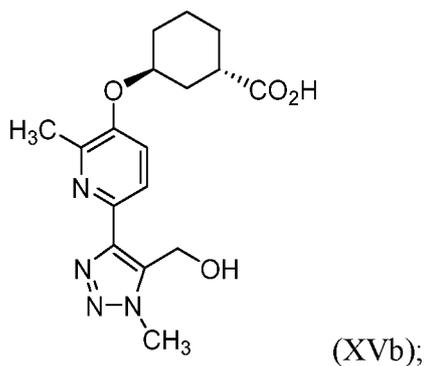
включающему контактирование соединения Формулы (XIVe) или его соли:



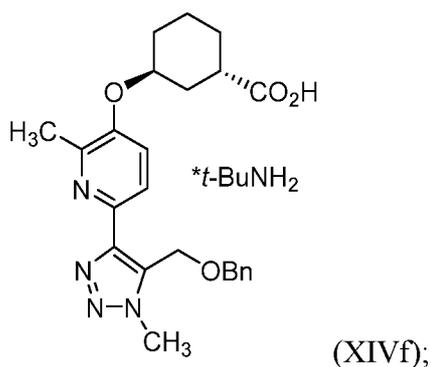
с 10 масс.% Pd/C и с или без лимонной кислотой в Растворителе 9, выбранном из EtOH, MeOH, воды, THF, DMAc, NMP и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение > 12 часов и при температуре от 20 до 60°C, достаточной для гидрогенолиза, с получением соединения Формулы (XVb).

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVb):



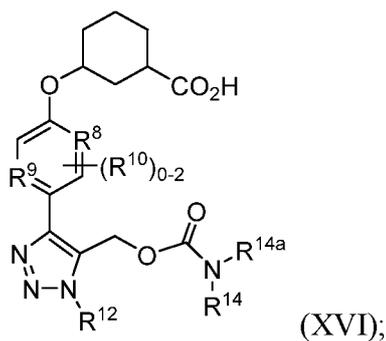
включающему контактирование соединения Формулы (XIVf):



с 10 масс. % Pd/C и лимонной кислотой в Растворителе 9, выбранном из EtOH, MeOH, THF, DMAc, NMP и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение > 12 часов и при температуре от 20 до 60°C, достаточной для гидрогенолиза, с получением соединения Формулы (XVb).

В аспекте 24А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVI) или его стереоизомера или соли:



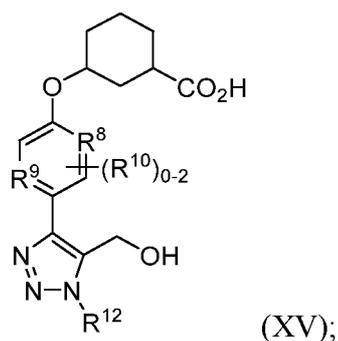
где: R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

R<sup>10</sup> независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген;

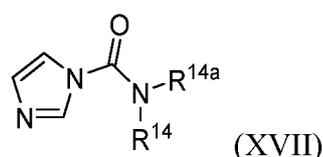
R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил; и

R<sup>14</sup> и R<sup>14a</sup> независимо представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил;

включающему контактирование соединения Формулы (XV) или его стереоизомера или соли:



с соединением Формулы (XVII) или его солью:

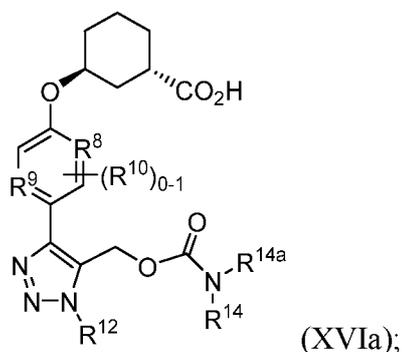


где  $R^{14}$  и  $R^{14a}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$  алкил;

в присутствии алкоксида металла в Растворителе 9, который представляет собой полярный протонный или полярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для образования карбамата, с получением соединения Формулы (XVI) или его стереоизомера или соли.

В аспекте 25А в пределах аспекта 24А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIa) или его соли:



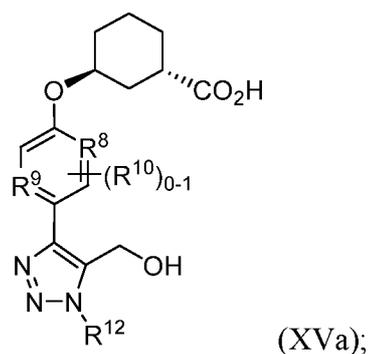
где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-4}$  алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген;

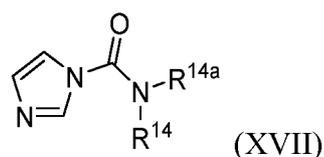
$R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил; и

$R^{14}$  и  $R^{14a}$  независимо представляют собой  $C_{1-4}$  алкил;

включающему контактирование соединения Формулы (XVa) или его соли:



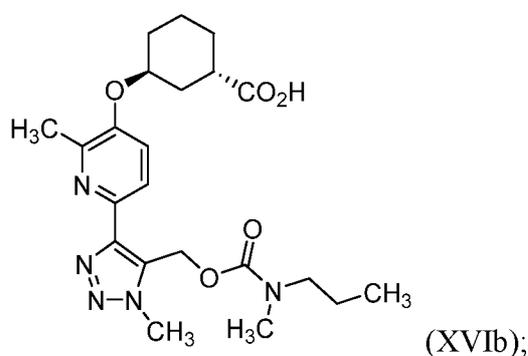
с соединением Формулы (XVII) или его солью:



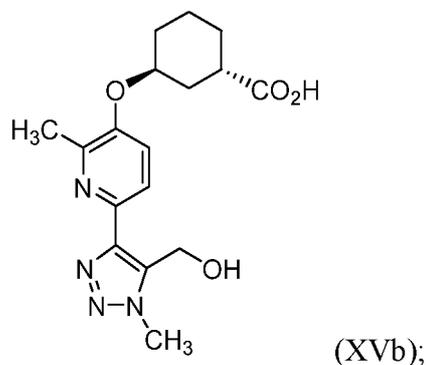
в присутствии алкоксида металла, выбранного из KOtBu (20 масс.% в THF) или KOtBu (1 М в THF), в Растворителе 9, выбранном из t-AmOH, DMF, THF, CH<sub>3</sub>CN, MEK, NMP, DMAc, ацетона, МВК, 2-МеТНФ и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 20 до 75°C, достаточной для образования карбамата, с получением соединения Формулы (XVIa) или его соли.

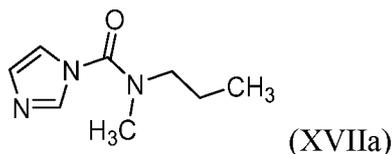
В аспекте 26А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIb) или его соли:



включающему контактирование соединения Формулы (XVb) или его соли:



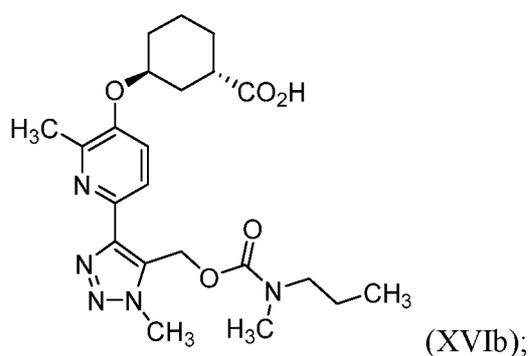
с соединением Формулы (XVIIa) или его солью:



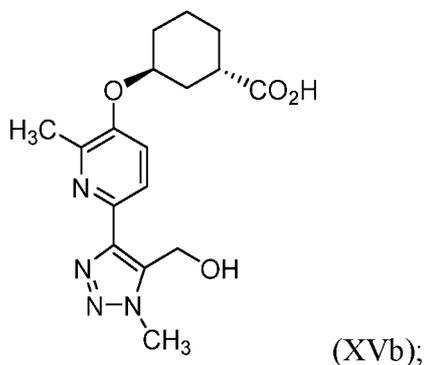
в присутствии KOtBu (20 масс.% в THF) в Растворителе 9, выбранном из t-AmOH, DMF, THF, CH<sub>3</sub>CN, MEK и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 20 до 75°C, достаточной для образования карбамата, с получением соединения Формулы (XVIb) или его соли.

В аспекте 26В изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIb) или его соли:



включающему контактирование соединения Формулы (XVIb) или его соли:



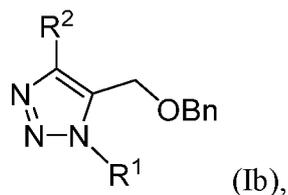
с соединением Формулы (XVIIa):



в присутствии KOtBu (20 масс.% в THF) в Растворителе 9, выбранном из t-AmOH, DMF, THF, CH<sub>3</sub>CN, MEK и смеси вышеуказанных растворителей;

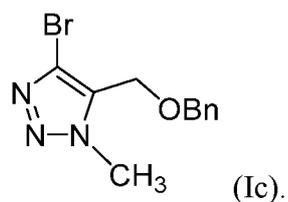
в течение времени и при температуре от 20 до 75°C, достаточной для образования карбамата, с получением соединения Формулы (XVIb) или его соли.

В аспекте 27А изобретение относится к соединению Формулы (Ib) или его соли:

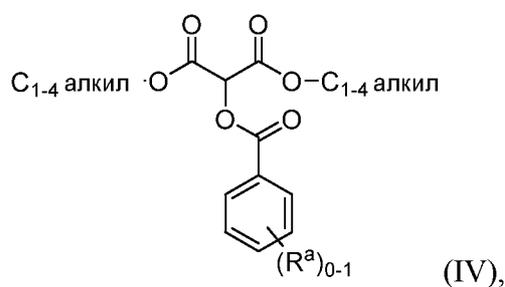


где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, и R<sup>2</sup> представляет собой галоген.

В аспекте 28А изобретение относится к соединению Формулы (Ic) или его соли:

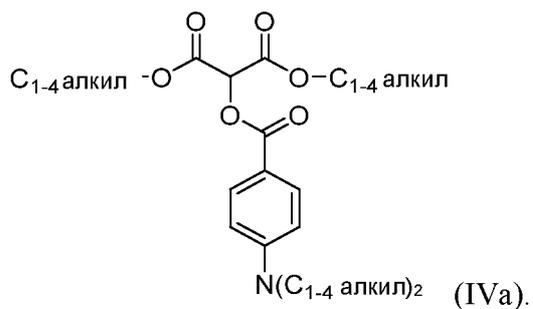


В аспекте 29А изобретение относится к соединению Формулы (IV) или его соли:

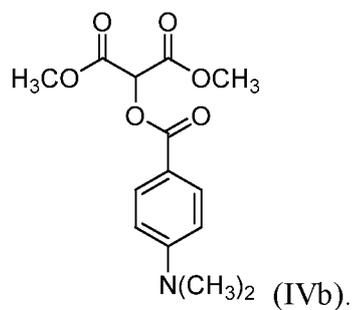


где R<sup>a</sup> представляет собой -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>.

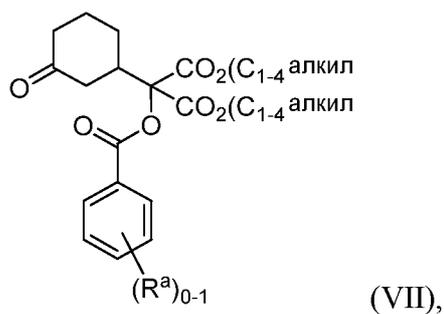
В аспекте 30А изобретение относится к соединению Формулы (IVa) или его соли:



В аспекте 31А изобретение относится к соединению Формулы (IVb) или его соли:

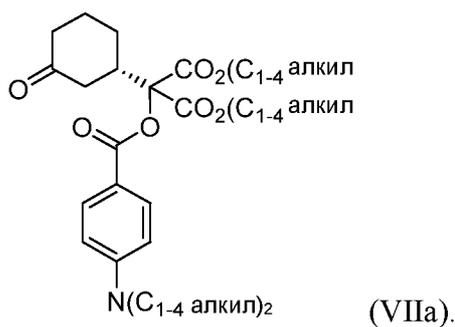


В аспекте 32А изобретение относится к соединению Формулы (VII) или его стереоизомеру или соли:

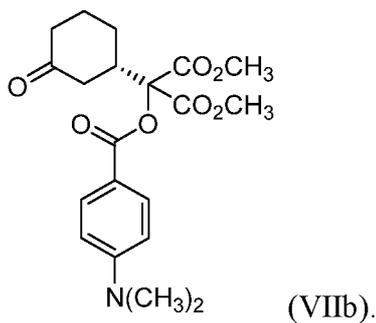


где  $R^a$  представляет собой  $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ .

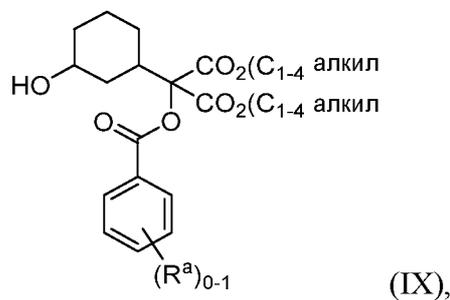
В аспекте 33А изобретение относится к соединению Формулы (VIIa) или его соли:



В аспекте 34А изобретение относится к соединению Формулы (VIIb) или его соли:

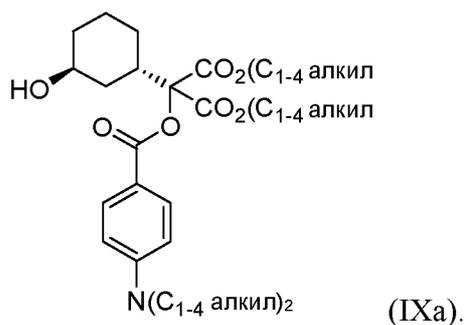


В аспекте 35А изобретение относится к соединению Формулы (IX) или его стереоизомеру или соли:

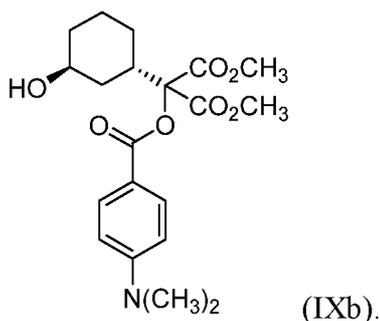


где  $R^a$  представляет собой  $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ .

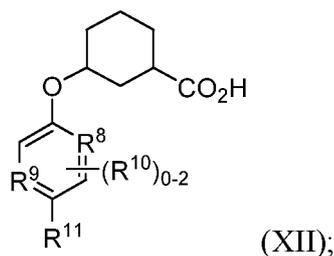
В аспекте 36А изобретение относится к соединению Формулы (IXa) или его соли:



В аспекте 37А изобретение относится к соединению Формулы (IXb):



В аспекте 38А изобретение относится к соединению Формулы (XII) или его стереоизомеру или соли:

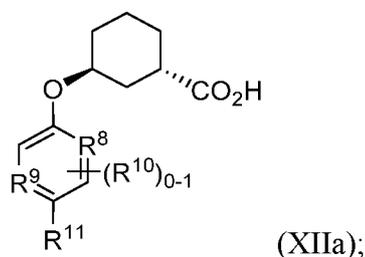


где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-6}$  алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген; и

$R^{11}$  независимо представляет собой Br, Cl или I.

В аспекте 39А в пределах аспекта 38А изобретение относится к соединению Формулы (XIIa) или его соли:

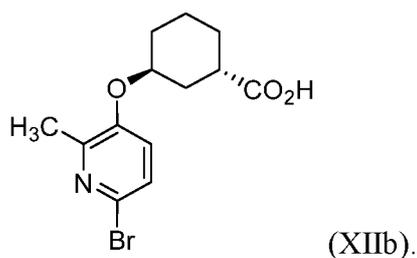


где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-4}$  алкил);

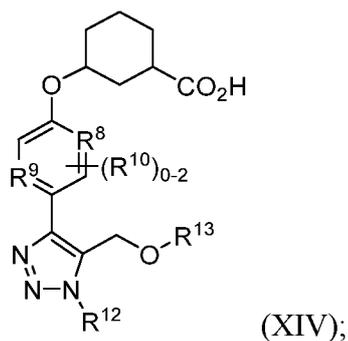
$R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген; и

$R^{11}$  независимо представляет собой Br, Cl или I.

В аспекте 40А изобретение относится к соединению Формулы (XIIb) или его соли:



В аспекте 41А изобретение относится к соединению Формулы (XIV) или его стереоизомеру или соли:



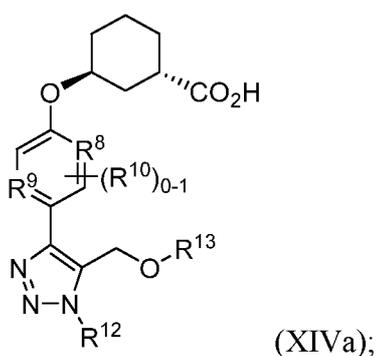
где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген;

$R^{12}$  представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил; и

$R^{13}$  независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил или бензил.

В аспекте 42А в пределах аспекта 41А изобретение относится к соединению Формулы (XIVa) или его соли:



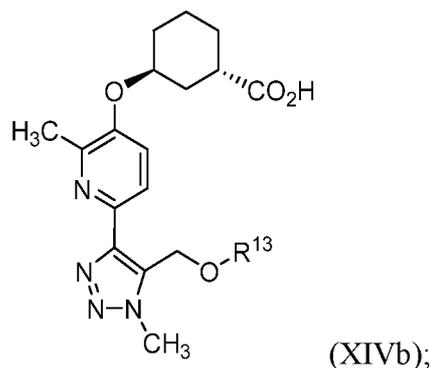
где:  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-4</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген;

$R^{12}$  представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил; и

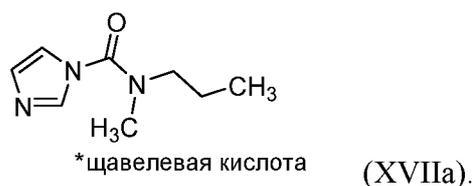
$R^{13}$  независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил или бензил.

В аспекте 43А изобретение относится к соединению Формулы (XIVb) или его соли:

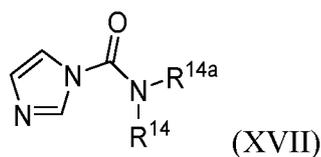


где: R<sup>13</sup> независимо представляет собой H или бензил.

В аспекте 44А изобретение относится к соединению Формулы (XVIIa):

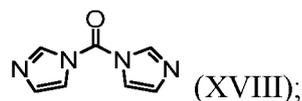


В аспекте 45А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVII) или его соли:



где R<sup>14</sup> и R<sup>14a</sup> независимо представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил;

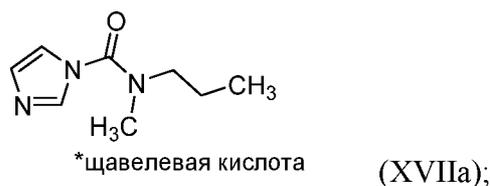
включающему контактирование соединения Формулы (XVIII):



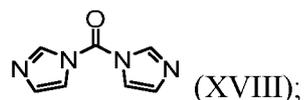
с NHR<sup>14</sup>R<sup>14a</sup> в присутствии Растворителя 10, который представляет собой полярный протонный, апротонный или неполярный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для образования карбоксиамида, с получением соединения Формулы (XVII).

В аспекте 46А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIIa):



включающему контактирование соединения Формулы (XVIII):



с *N*-метилпропиламином в присутствии Растворителя 10, выбранного из DCM, *t*-AmOH, воды, МТВЕ, ацетонитрила, THF, MeTHF, ацетона, MEK, МІВК, MeOAc, EtOAc, IPAc, DMF, NMP, DMAc и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение, по меньшей мере, 1 часа и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для образования карбоксиамида;

с последующим добавлением (HO<sub>2</sub>C)<sub>2</sub> с получением соединения Формулы (XVIIa).

В аспекте 47А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIIa); включающему контактирование соединения Формулы (XVIII);

с *N*-метилпропиламином в присутствии Растворителя 10, выбранного из DCM, *t*-AmOH, воды, МТВЕ, ацетонитрила и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение, по меньшей мере, 1 часа и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для образования карбоксиамида;

с последующим добавлением (HO<sub>2</sub>C)<sub>2</sub> с получением соединения Формулы (XVIIa).

В аспекте 48А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVI) или его стереоизомера или соли,

включающему стадию аспекта 21А;

затем стадию аспекта 24А;

где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 21А и 24А.

В аспекте 49А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIa) или его стереоизомера или соли,

включающему стадию аспекта 22А;

затем стадию аспекта 25А;

где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 22А и 25А.

В аспекте 50А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIb) или его стереоизомера или соли,

включающему стадию аспекта 23А;

затем стадию аспекта 26А;

где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 23А и 26А.

В аспекте 51А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVI) или его стереоизомера или соли,

включающему стадии (1), (2) и (3) аспектов 18А;

стадию аспекта 21А;

затем стадию аспекта 24А;

где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 18А, 21А и 24А.

В аспекте 52А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIa) или его стереоизомера или соли,

включающему стадии (1), (2) и (3) аспектов 19А;

стадию аспекта 22А;

затем стадию аспекта 25А;

где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 19А, 22А и 25А.

В аспекте 53А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIb) или его стереоизомера или соли,

включающему стадии (1), (2) и (3) аспектов 20А;

стадию аспекта 23А;

затем стадию аспекта 26А;

где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 20А, 23А и 26А.

В аспекте 54А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVI) или его стереоизомера или соли,

включающему стадию аспекта 15А;

стадии (1), (2) и (3) аспектов 18А;

стадию аспекта 21А;

затем стадию аспекта 24А;

где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 15А, 18А, 21А и 24А.

В аспекте 55А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIa) или его стереоизомера или соли,

включающему стадию аспекта 16А;

стадии (1), (2) и (3) аспектов 19А;

стадию аспекта 22А;

затем стадию аспекта 25А;

где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 16А, 19А, 22А и 25А.

В аспекте 56А изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIb) или его стереоизомера или соли, включающему стадию аспекта 17А; стадии (1), (2) и (3) аспектов 20А; стадию аспекта 23А; затем стадию аспекта 26А или 26В; где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 17А, 20А, 23А и 26А или 26В.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIb) или его стереоизомера или соли, включающему стадию аспекта 17А; стадии (1), (2) и (3) аспектов 20А; стадию аспекта 23А; затем стадию аспекта 26А; где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 17А, 20А, 23А и 26А.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединения Формулы (XVIb) или его стереоизомера или соли, включающему стадию аспекта 17А; стадии (1), (2) и (3) аспектов 20А; стадию аспекта 23А; затем стадию аспекта 26В; где все формулы и переменные являются такими, как определено в аспектах 17А, 20А, 23А и 26В.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Присутствие реакционных примесей и/или технологических примесей может быть определено с помощью аналитических методик, известных в данной области, таких как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия и/или инфракрасная спектроскопия.

Другие варианты осуществления включают те, которые описаны в подробном описании и/или формуле изобретения.

Чтобы способствовать пониманию раскрытия, изложенного в настоящем документе, ниже определен ряд дополнительных терминов. Как правило, применяемая здесь номенклатура

и лабораторные методики органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные здесь, хорошо известны и обычно применяются в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, как правило, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное раскрытие.

Термин «приемлемый» в отношении состава, композиции или ингредиента в контексте данного документа означает отсутствие стойкого негативного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению.

«API» относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

Термин «галоген» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

Термин «алкил» относится к углеводородной цепи, которая может представлять собой прямую или разветвленную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода. Например, C<sub>1-10</sub> указывает, что группа может содержать в себе от 1 до 10 (включительно) атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, изопропил, трет-бутил, н-гексил.

Термин «галоалкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменен/заменены независимо выбранным галогеном.

Термин «алкокси» относится к радикалу -О-алкил (например, -OCH<sub>3</sub>).

Термин «галоалкокси» относится к радикалу -О-галоалкил (например, -OCF<sub>3</sub>).

Термин «алкилен» относится к разветвленному или неразветвленному двухвалентному алкилу (например, -CH<sub>2</sub>-).

Термин «арил» относится к 6-углеродной моноциклической, 10-углеродной бициклической или 14-углеродной трициклической ароматической кольцевой системе, где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем, и где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим и где, по меньшей мере, одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим, например, тетрагидронафтил. Примеры арильных групп также включают фенил, нафтил и тому подобное.

В контексте данного документа термин «циклоалкил» включает насыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно, от 3 до 8 атомов углерода, и, более предпочтительно, от 3 до 6 атомов углерода, где циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной. Предпочтительные циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. В

контексте данного документа термин «циклоалкилен» относится к двухвалентному циклоалкилу.

Термин «гетероарил» относится к ароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома, в случае моноциклической, 1-6 гетероатомов, в случае бициклической или 1-9 гетероатомов, в случае трициклической системы, при этом указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S в случае моноциклической, бициклической или трициклической системы, соответственно), где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем, и где кольцо, содержащее моноциклический радикал, является ароматическим, и где, по меньшей мере, одно из конденсированных колец, содержащих бициклический или трициклический радикал, является ароматическим (но не обязательно должно быть кольцо, которое содержит гетероатом, например, тетрагидроизохинолинил. Примеры гетероарильных групп также включают пиридил, фурил или фуранил, имидазолил, бензимидазолил, пиримидинил, тиофенил или тиенил, хинолинил, индолил, тиазолил и тому подобное.

Термин «гетероциклил» относится к неароматической 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома в случае моноциклической, 1-6 гетероатомов в случае бициклической или 1-9 гетероатомов в случае трициклической системы, при этом указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S в случае моноциклической, бициклической или трициклической системы, соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклических групп включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и тому подобное. Термин «гетероциклоалкилен» относится к двухвалентному гетероциклилу.

Термин «кислота Бренстеда» относится к донору протона ( $H^+$ ).

Термин «кислота Льюиса» относится к химическому соединению, которое может акцептировать электронную пару от соединения-донора электронов.

Термин «основание Бренстеда» относится к акцептору протона ( $H^+$ ).

Термин «основание Льюиса» относится к химическому соединению, которое может отдавать электронную пару соединению-акцептору электронов.

Термин «катализатор на основе переходного металла» относится к координационному комплексу, который содержит любой из различных металлических элементов, таких как

палладий и никель, которые имеют валентные электроны в двух оболочках вместо одной, и при добавлении в химическую реакцию увеличивает скорость реакции.

Протоносодержащий растворитель относится к растворителю, который содержит атом водорода, связанный с кислородом (как в гидроксильной группе) или азотом (как в аминной группе).

Апротонный растворитель относится к растворителю, который не является донором водородной связи.

Полярный растворитель относится к растворителю с большими дипольными моментами или частичными зарядами; они содержат связи между атомами с очень разной электроотрицательностью, такими как кислород и водород.

Смесь растворителей относится к комбинации двух или более растворителей.

Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединения согласно настоящим вариантам осуществления, включают все изотопные формы таких атомов. В контексте настоящего описания изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, и изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ .

## ПРИМЕРЫ

Следующие ниже Примеры представлены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как осуществлять и применять настоящее изобретение, и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением, они также не предназначены для демонстрации того, что эксперименты, указанные ниже, были выполнены, или что они все являются экспериментами, которые могут быть выполнены. Следует понимать, что примерные описания, написанные в настоящем времени, не обязательно выполнялись, но, скорее, описания могут быть выполнены для получения данных и тому подобного, описанного в них. Были предприняты усилия для обеспечения точности применяемых чисел (например, количества, температуры и т. д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

Исходные материалы, применяемые в последовательности синтеза по изобретению, известны, получены с помощью известных способов или коммерчески доступны. Квалифицированный специалист также примет во внимание, что описанные здесь условия и реагенты могут быть взаимозаменены альтернативными признанными в данной области эквивалентами. Например, в одних реакциях хлористоводородная кислота может быть

заменена другими кислотами, такими как бромистоводородная кислота, серная кислота и т. д.

Квалифицированный специалист примет во внимание множество аналитических методик, которые могут применяться для характеристики описанных здесь соединений, включая, например, спектроскопию ядерного магнитного резонанса  $^1\text{H}$  (ЯМР), гетероядерный ЯМР, масс-спектрометрию (МС), жидкостную хроматографию (ЖХ) и инфракрасную спектроскопию (ИК). Приведенный выше перечень представляет собой подмножество методик определения характеристик, доступных квалифицированному специалисту, и не предназначен для ограничения.

Чтобы дополнительно проиллюстрировать вышеизложенное, включены следующие неограничивающие примерные схемы синтеза. Варианты этих примеров в пределах объема формулы изобретения находятся в пределах компетенции специалиста в данной области и считаются подпадающими под объем изобретения, как описано и заявлено здесь. Читатель примет во внимание, что квалифицированный специалист, располагающий настоящим раскрытием, и квалифицированный специалист в данной области техники, могут подготовить и применять изобретение без подробных примеров.

Следующие сокращения имеют указанные значения:

AcOH = уксусная кислота

t-AmOH = трет-амиловый спирт

aq = водный

BINAP = (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)

BOMCl = бензилхлорметиловый эфир

Brettphos = 2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил

n-BuBr = бутилбромид

n-BuLi = бутиллитий

$\text{CDCl}_3$  = дейтерированный хлороформ

$\text{CH}_3\text{CN}$  = ацетонитрил

$\text{CH}_3\text{I}$  = метилиодид

CDI = карбонилдиимидазол

$\text{CO}_2$  = диоксид углерода

CPME = циклопентилметиловый эфир

d = дублет

DCM = дихлорметан

DMAc = диметилацетамид

4-DMAP = 4-диметиламинопиридин  
DME = 1,2-диметоксиэтан  
DMF = диметилформамид  
DMPU = *N,N'*-диметилпропиленмочевина  
DMSO = диметилсульфоксид  
DMSO-d<sub>6</sub> = дейтерированный диметилсульфоксид  
DPEPhos = бис[(2-дифенилфосфино)фенил] эфир  
Dppf = 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)  
DPPP = 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан  
equiv = эквивалент(ы)  
ERED = енредуктаза  
ESI = ионизация методом электрораспыления  
Et<sub>3</sub>N = триметиламин  
(Et)<sub>4</sub>NBr или Et<sub>4</sub>NBr = тетраэтиламмония бромид  
EtOAc = этилацетат  
EtOH = этанол  
g = грамм(ы)  
GDH = глюкозодегидрогеназа  
h = час(ы)  
H<sub>2</sub> = водород  
HCl = хлороводород (как правило, в виде раствора)  
HBr = бромоводород (как правило, в виде раствора)  
n-HexLi = гексиллитий  
HIO<sub>3</sub> = иодноватая кислота  
HIO<sub>4</sub> = йодная кислота  
HMPA = гексаметилфосфорамид  
H<sub>2</sub>O = вода  
H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> = фосфорная кислота  
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = серная кислота  
I<sub>2</sub> = иод  
IPA = изопропиловый спирт  
IPAc = изопропилацетат  
IrCl<sub>4</sub> = тетрахлорид иридия  
IrCl<sub>4</sub>\*гидрат = тетрахлорид иридия гидрат

$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  = бис(1,5-циклооктадиен)дииридия (I) дихлорид

iPrMgCl = изопропилмагния хлорид

iPrMgCl\*LiCl = комплекс изопропилмагния хлорид - хлорид лития

iPrMgBr = изопропилмагния бромид

KCl = хлорид калия

$\text{K}_2\text{CO}_3$  = карбонат калия

$\text{KHCO}_3$  = бикарбонат калия

KHMDS = бис(триметилсилил)амид калия

KOtBu = трет-бутоксид калия

KOH = гидроксид калия

kg = килограмм(ы)

KRED = кеторедуктаза

L = литр(ы)

LCAP = площадь пика, выраженная в процентах в жидкостной хроматографии

LC/MS = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

LiCl = хлорид лития

LiOtBu = *трет*-бутоксид лития

LiOH = гидроксид лития

LiOH\*H<sub>2</sub>O = гидроксид лития гидрат

LiOMe = метоксид лития

LRMS = масс-спектрометрия низкого разрешения

m = мультиплет

M = молярность

mg = миллиграмм(ы)

MEK = метилэтилкетон

MeOH или CH<sub>3</sub>OH = метанол

MeTHF = 2-метилтетрагидрофуран

2-MeTHF или CH<sub>3</sub>THF = 2-метилтетрагидрофуран

MgCl<sub>2</sub> = хлорид магния

MgClBr = хлорид-бромид магния

MHz = мегаГерц

MIBK = метилизобутилкетон

min = минута(ы)

mL = миллилитр(ы)

ммоль = миллимоль(и)

MTBE = метил-*трет*-бутиловый эфир

NaCl = хлорид натрия

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат натрия

NADPH = никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный

Na<sub>3</sub>EDTA\*xH<sub>2</sub>O = тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты гидрат

Na<sub>2</sub>EDTA\*2H<sub>2</sub>O = динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты дигидрат

NaHMDS = бис(триметилсилил)амид натрия

NaOtBu = трет-бутоксид натрия

NaOH = гидроксид натрия

NaOMe = метоксид натрия

NH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> = трет-бутиламин

NH<sub>4</sub>OH или NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O = гидроксид аммония

NH<sub>4</sub>OAc = ацетат аммония

NMP = N-метил-2-пирролидон

Pd/C = палладий на углеродном носителе

PdCl<sub>2</sub> (Xantphos) = дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)-ксантен]палладий (II)

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)

Pd(OAc)<sub>2</sub> = ацетат палладия (II)

PhLi = фениллитий

P(OH)<sub>3</sub> = фосфористая кислота

ppm = частей на миллион

PTFE = политетрафторэтилен

RT = время удерживания

s = синглет

t = триплет

t-BuOH = трет-бутанол

THF = тетрагидрофуран

TFA = трифторуксусная кислота

°C = градусы Цельсия

UPLC/MS = сверхвысокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия

vol = объемы

wt = масса

Xantphos = [5-(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9H-ксантен-4-ил](дифенил)-фосфин

ZnBr<sub>2</sub> = бромид цинка

ZnClBr = хлорид-бромид цинка

ZnCl<sub>2</sub> = хлорид цинка

ZnI<sub>2</sub> = иодид цинка

Был описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее, следует принять во внимание, что различные модификации могут быть выполнены без отклонения от сущности и объема изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в рамках следующей формулы изобретения.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СПОСОБЫ

Пример 1: Получение 4,5-дибром-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола



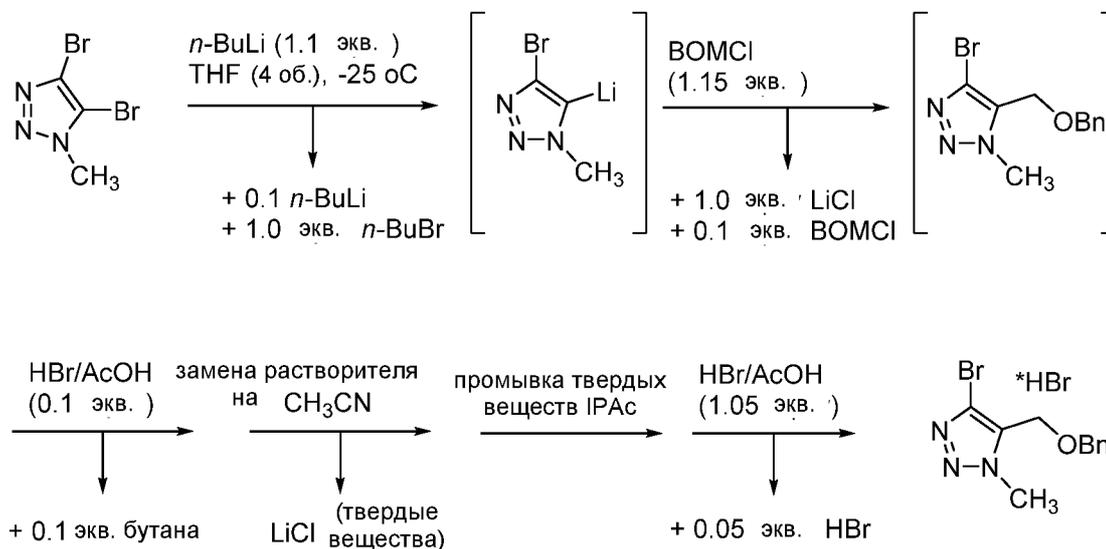
В реактор объемом 10 л в защитной атмосфере азота загружали *t*-AmOH (2,0 л, 4,0 мл/г) и доводили температуру до 20°C. В реакционную смесь последовательно загружали 4,5-дибром-1*H*-1,2,3-триазол (500 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент) и THF (175 г, 1,1 экв.) с последующим LiOtBu (195 г, 1,1 экв.) порциями в реактор, поддерживая внутреннюю температуру < 40°C. Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 часа; и затем загружали CH<sub>3</sub>I (470 г, 1,5 экв.), и продолжали выдерживать при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь нагревали до 50°C и концентрировали до 3,0 мл/г под вакуумом (80 торр) при поддержании внутренней температуры < 60°C; и затем загружали IPA (1,0 л, 2,0 мл/г) и воду (4,0 л, 8,0 мл/г). Реакционную смесь нагревали до 60°C и выдерживали в течение 2 ч. Полученный в результате гомогенный раствор затем охлаждали до 0°C в течение 5 ч и выдерживали в течение ночи. Полученную в результате суспензию фильтровали, промывали последовательно смесью IPA:H<sub>2</sub>O (35:65), предварительно охлажденной до 0-5°C (1,0 л, 2 мл/г), с последующей водой (1,5 л, 3 мл/г) при температуре окружающей среды и высушивали под вакуумом при 50°C с получением 430 г (82-81% выход) 4,5-дибром-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,10 (s, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 122,70, 112,98, 36,89. ЖХ-МС (ЭРИ), рассчитано для [C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> = 239,88, найдено 239,88.

Условия метода УВЭЖХ: колонка: Phenomenex Kinetex C8, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в смеси ацетонитрил:вода (5:95); подвижная фаза В: 0,05% TFA в смеси

ацетонитрил:вода (95:5); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% В), 2,0 мин (100% В), 2,5 мин (100% В); скорость потока: 1,0 мл/мин; 220 нм; СВЭЖХ RT 1,02 мин.

Пример 2: Получение 5-((бензилокси)метил)-4-бром-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола бромидной соли

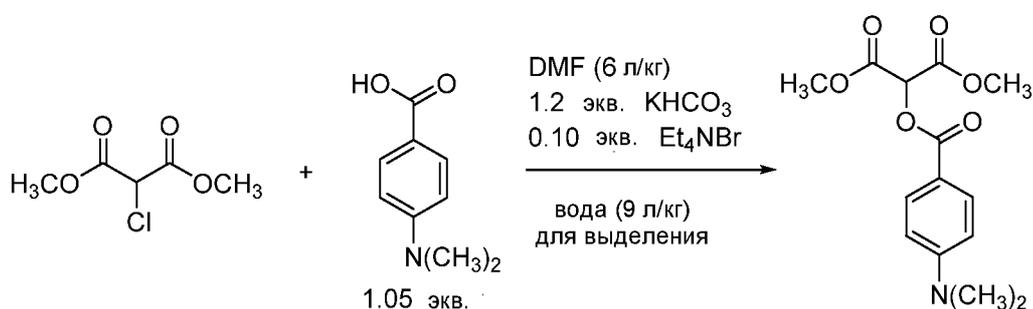


В реактор объемом 10 л в защитной атмосфере азота загружали THF (4,0 л, 4,0 мл/г) и 4,5-дибром-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол (1,00 кг, 1,0 экв., ограничивающий реагент) при 20°C. Раствор охлаждали до  $-25^\circ\text{C}$  и загружали  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в растворе  $n$ -гексана, 1,26 кг, 1,1 экв.) по каплям, поддерживая внутреннюю температуру  $< -20^\circ\text{C}$ . После дополнительных 20 мин в густую суспензию загружали BOMCl (0,75 кг, 1,15 экв.), поддерживая внутреннюю температуру  $< -20^\circ\text{C}$ . Через 2 ч в реакционную смесь загружали 33% HBr в растворе AcOH (0,10 кг, 0,10 экв.) и перемешивали в течение 30 мин при  $-20^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь затем нагревали до  $15^\circ\text{C}$  и концентрировали до 2,0-2,5 мл/г под вакуумом (50 торр), поддерживая внутреннюю температуру  $< 40^\circ\text{C}$ ; и затем в концентрированный раствор загружали  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,0 л, 5 мл/г) и продолжали дистиллировать образец до 2,0-2,5 мл/г, поддерживая внутреннюю температуру  $< 40^\circ\text{C}$ . В реакционную смесь загружали  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3,0 л, 3,0 мл/г), нагревали суспензию до  $20^\circ\text{C}$  и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную суспензию фильтровали и промывали твердые загрязняющие вещества IPAc (2 x 2,0 л, 2 x 2,0 мл/г). Объединенный фильтрат затем нагревали до  $20^\circ\text{C}$  и загружали 33% HBr в растворе AcOH (1,07 кг, 1,05 экв.) по каплям в течение, по меньшей мере, 1 ч. После дополнительного 1 ч полученную в результате суспензию фильтровали, промывали последовательно смесью IPAc: $\text{CH}_3\text{CN}$  (1:1) (3,0 л, 3 мл/г) с последующим IPAc (3,0 л, 3 мл/г) и высушивали под вакуумом при  $40^\circ\text{C}$  с получением 1,27 г (83% выход) 5-((бензилокси)метил)-4-бром-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола бромидной соли в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР: (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,29-7,37 (m, 5H), 6,35 (br s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,04 (s, 3 H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  137,48, 132,61, 128,42, 127,86 (2 C's), 121,01, 71,86, 58,62, 36,02. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для  $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}+\text{H}]^+ = 282,02$ , найдено 282,02.

Условия метода УВЭЖХ: колонка: Phenomenex Kinetex C8, 1,7 мкм, 2,1x50 мм; подвижная фаза А: 0,05% ТФА в смеси ацетонитрил:вода (5:95); подвижная фаза В: 0,05% ТФА в смеси ацетонитрил:вода (95:5); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% В), 2,0 мин (100% В), 2,5 мин (100% В); скорость потока: 1,0 мл/мин; 220 нм; СВЭЖХ RT 1,32 мин.

Пример 3: Получение диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)малоната



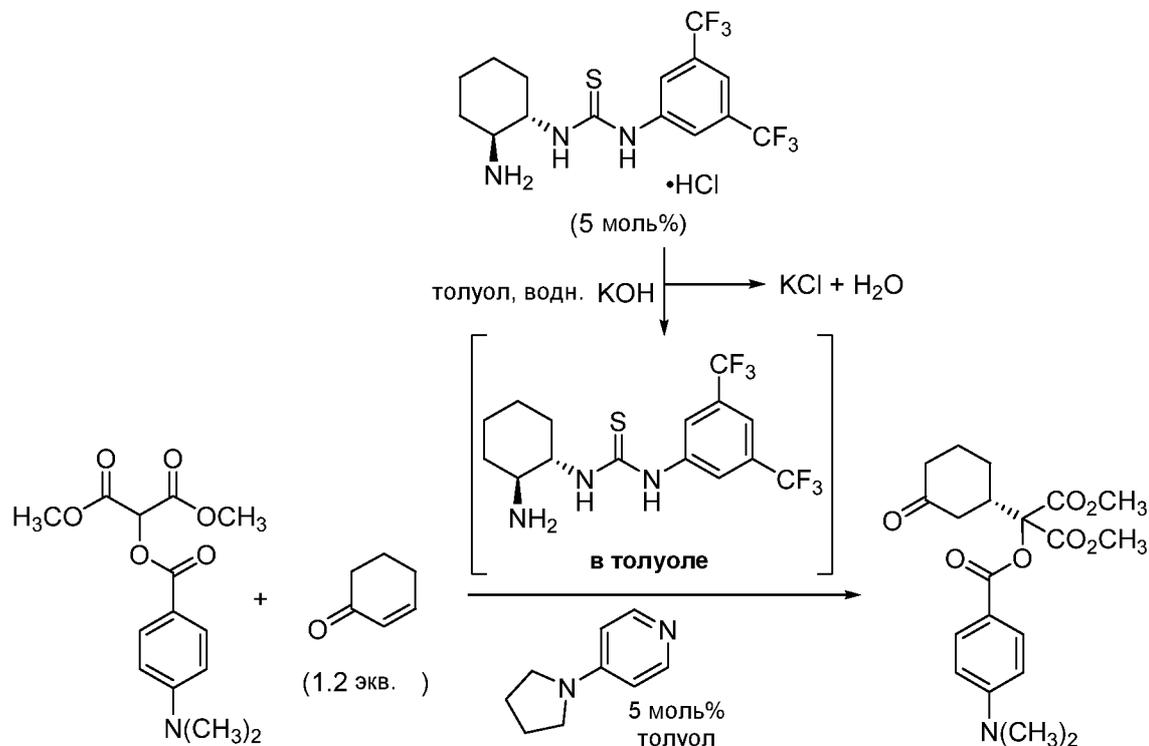
В реактор объемом 5 л в защитной атмосфере азота загружали DMF (900 мл, 3,0 мл/г) и довели температуру до 20°C. Последовательно загружали 4-диметиламинобензойную кислоту (299,4 г, 1,05 экв., ограничивающий реагент), бикарбонат калия (203,5 г, 1,20 экв.) и  $\text{Et}_4\text{NBr}$  (35,6 г, 0,10 экв.) с последующим дополнительным DMF (900 мл, 3,0 л/кг) в качестве промывки. Реакционную смесь затем нагревали до 30°C и загружали диметилхлормалонат (300,0 г, 94,0 масс.%, 1,69 моль, ограничивающий реагент), и продолжали выдерживать при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 15-20°C, и медленно загружали воду (2,7 л, 9,0 мл/г) в течение 2 ч. После дополнительных 4 ч полученную в результате суспензию фильтровали, промывали последовательно смесью DMF:H<sub>2</sub>O (1:1,5) (750 мл, 2,5 мл/г) с последующим 2-пропанолом (2 x 750 мл, 2 x 2,5 мл/г) и высушивали под вакуумом при 45-50°C с получением 473 г (95% выход) диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)малоната в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO):  $\delta$  7,81 (d,  $J = 9,1$  Гц, 2 H), 6,76 (d,  $J = 9,1$  Гц, 2 H), 5,80 (s, 1 H), 3,78 (s, 6 H), 3,02 (s, 6 H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, DMSO):  $\delta$  165,17, 164,36, 153,82, 131,29, 113,48, 110,88, 71,50, 53,04, 39,53. Найдено: 295,11 г/моль. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6+\text{H}]^+ = 296,11$ , найдено 296,11.

Условия метода УВЭЖХ: колонка: Supelco Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 2,1x50 мм; подвижная фаза А: 0,05% ТФА в смеси MeOH:вода (20:80); подвижная фаза В: 0,05% ТФА

в смеси MeOH:ацетонитрил (20:80); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% B), 2,0 мин (100% B), 2,5 мин (100% B); скорость потока: 1,0 мл/мин; 229 нм; СВЭЖХ RT 1,25 мин.

Пример 4: Получение диметил (S)-2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-(3-оксоциклогексил)малоната



В реактор объемом 2 л в защитной атмосфере азота загружали толуол (100 мл, 1,0 мл/г) и 1-((1S,2S)-2-аминоциклогексил)-3-(3,5-бис(трифторметил)фенил)тиомочевинный гидроклорид (7,07 г, 0,05 экв.) при 20°C. Загружали 1 н. водный KOH (50 мл, 0,5 мл/г) и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Нижний водный слой затем удаляли, и в оставшийся верхний слой толуола последовательно загружали диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)малонат (100,0 г, 335,3 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент), 4-пирролидинопиридин (2,54 г, 0,05 экв.) и дополнительный толуол (300 мл, 3,0 мл/г). Реакционную смесь нагревали до 33°C с получением гомогенного раствора и затем загружали 2-циклогексен-1-он (39,42 г, 1,2 экв.) одной порцией. Через 48 ч в полученную в результате суспензию медленно загружали 2-пропанол (63 мл, 0,63 мл/г) одной порцией с последующим добавлением гептана (800 мл, 8,0 мл/г) в течение 3 ч. Суспензию охлаждали до 20°C и после выдерживания в течение ночи фильтровали, промывали последовательно 5% ПА в смеси 2:1 гептан:толуол (300 мл, 3,0 мл/г) с последующим добавлением гептана (300 мл, 3,0 мл/г) и высушивали под вакуумом при 45-50°C с получением 114,7 г (87-88% выход) диметил (S)-2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-(3-оксоциклогексил)малоната в виде белого твердого вещества.

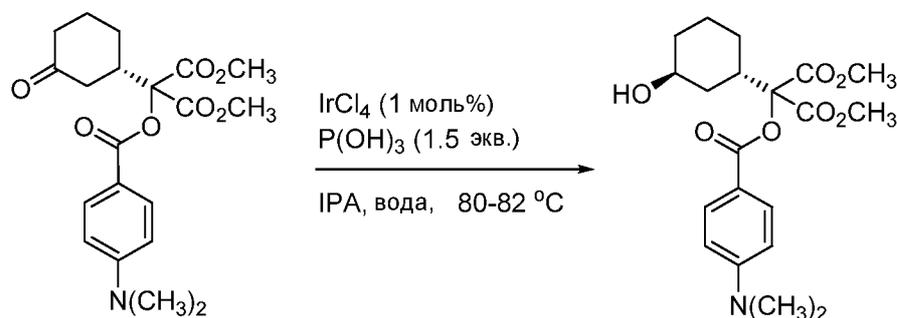
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,81 (d,  $J = 8,8$  Гц, 2 H), 6,75 (d,  $J = 9,1$  Гц, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H) 3,02 (s, 6 H), 2,72–2,58 (m, 1 H), 2,54–2,34 (m, 3 H), 2,28–2,16 (m, 2 H), 2,08–1,95 (m, 1 H), 1,93–1,80 (m, 1 H), 1,69–1,52 (m, 1 H). Примечание: синглеты при 3,72 соответствуют пикам метилового эфира. Хотя теоретически они не должны быть диастереотопными и, следовательно, должны быть магнитно эквивалентными и образовывать синглет 6 H, из-за медленного вращения они фактически выглядят как два перекрывающихся синглета 3 H, и, следовательно, повторение пика 3,72 не является опечаткой.

$^{13}\text{C}$  ЯМР: (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 208,29, 165,92, 164,47, 153,74, 131,29, 114,11, 110,85, 82,94, 52,77, 43,19, 41,95, 40,18, 25,37, 23,41. (Один сигнал углерода не наблюдается). ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_7+\text{H}]^+ = 392,17$ , найдено 392,17.

Условия метода УВЭЖХ: колонка: Supelco Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 2,1x50 мм; подвижная фаза А: 0,05% ТФА в смеси МеОН:вода (20:80); подвижная фаза В: 0,05% ТФА в смеси МеОН:ацетонитрил (20:80); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% В), 2,0 мин (100% В), 2,5 мин (100% В); скорость потока: 1,0 мл/мин; 229 нм; СВЭЖХ RT 1,28 мин.

Условия метода хиральной ВЭЖХ: колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 3 мкм, 4,6x150 мм; подвижная фаза А: 0,05% ТФА в смеси МеОН:вода (20:80); подвижная фаза В: 0,05% ТФА в смеси МеОН:ацетонитрил (20:80); температура: 30°C; градиент: 0 мин (20% В), 2,0 мин (20% В), 5,0 мин (55% В), 12,0 мин (63% В), 18,0 мин (100% В), 21,0 мин (100% В); скорость потока: 1,2 мл/мин; 229 нм; ВЭЖХ RT целевого энантиомера 11,89 мин; ВЭЖХ RT нежелательного энантиомера 9,94 мин.

Пример 5: Получение диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)малоната



В реактор объемом 5 л в защитной атмосфере азота загружали диметил (S)-2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-(3-оксоциклогексил)малонат (364 г, 930 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент), фосфористую кислоту (114,4 г, 1,50 экв.), 2-пропанол (730 мл, 2,0 мл/г),  $\text{H}_2\text{O}$  (1100 мл, 3 мл/г) и  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (3,27 г, 0,005 экв.) в этой последовательности при 20°C. Реакционную смесь затем нагревали до легкого кипения с обратным

холодильником ( $\sim 80^{\circ}\text{C}$  внутренняя температура), и смесь становилась гомогенной при нагревании. Через 24 ч реакционную смесь охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  с получением суспензии. В реакционную смесь затем последовательно загружали  $\text{H}_2\text{O}$  (182 мл, 0,5 мл/г) одной порцией, выдерживали в течение 5 ч, и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (1638 мл, 4,5 мл/г) в течение 2 ч. Полученную в результате суспензию затем выдерживали в течение ночи, фильтровали и промывали последовательно смесью 1:4 2-пропанол: $\text{H}_2\text{O}$  (1100 мл, 3,0 мл/г) и затем  $\text{H}_2\text{O}$  (1100 мл, 3,0 мл). Влажный осадок высушивали под вакуумом при  $50^{\circ}\text{C}$  со струей азота с получением 333 г (91% фактический выход с учетом поправки) диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)малоната в виде белого твердого вещества.

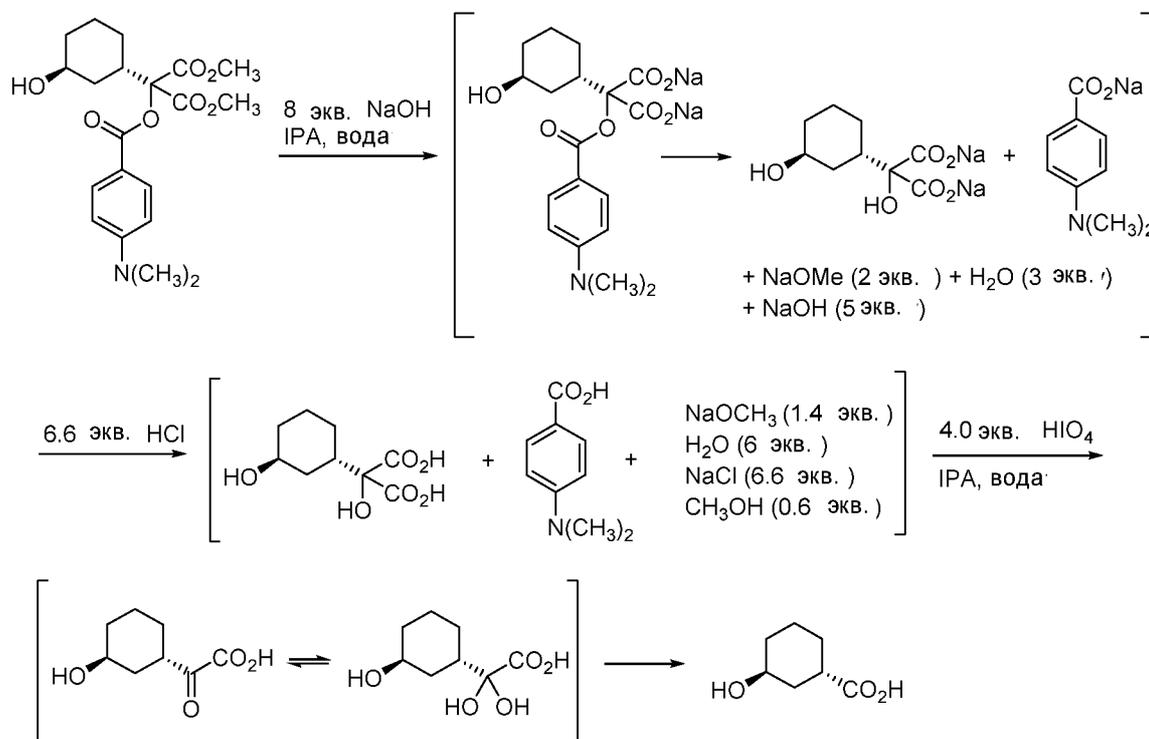
Альтернативно, в реактор объемом 4 л в защитной атмосфере азота загружали 2-пропанол (200 мл, 2,0 мл/г), диметил (S)-2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-(3-оксоциклогексил)малонат (100 г, 255,5 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент), фосфористую кислоту (33 г, 1,50 экв.),  $\text{IrCl}_4 \times \text{H}_2\text{O}$  (0,89 г, 0,01 экв.), 2-пропанол (200 мл, 2,0 мл/г) и  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл, 0,5 мл/г) в этой последовательности при  $20^{\circ}\text{C}$ . Реакционная смесь не становилась гомогенной при  $20^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь затем нагревали до легкого кипения с обратным холодильником ( $80\text{--}82^{\circ}\text{C}$  внутренняя температура), и смесь становилась гомогенной во время нагревания. Через 48 ч реакционную смесь охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$ . В реактор загружали  $\text{H}_2\text{O}$  (350 мл, 3,5 мл/г) в течение 2 ч. После этого добавления загружали зародыши кристаллизации диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)малоната (100 мг, 0,01 экв.) при  $20^{\circ}\text{C}$  и выдерживали смесь в течение ночи. На следующий день загружали  $\text{H}_2\text{O}$  (1200 мл, 12,0 мл/г) в течение 6 ч. Полученную в результате суспензию выдерживали в течение ночи. На следующий день суспензию фильтровали и промывали последовательно смесью 1:4 2-пропанол: $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл, 3,0 мл/г) и затем  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл, 3,0 мл). Влажный осадок высушивали под вакуумом при  $50^{\circ}\text{C}$  со струей азота с получением 90 г (82% фактический выход с учетом поправки) диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)малоната в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,79 (d,  $J = 9,1$  Гц, 2 H), 6,75 (d,  $J = 9,1$  Гц, 2 H), 4,03–3,96 (m, 1 H), 3,67 (s, 6 H), 3,01 (s, 6 H), 2,66–2,54 (m, 1 H), 1,74–1,56 (m, 4 H), 1,54–1,43 (m, 1H), 1,43–1,11 (m, 3 H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 166,32, 164,64, 153,63, 131,14, 114,61, 110,82, 84,06, 63,79, 52,40, 52,39, 38,28, 33,62, 31,75, 26,78, 19,52. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_7 + \text{H}]^+ = 394,19$ , найдено 394,19.

Условия метода УВЭЖХ: колонка: Supelco Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 2,1x50 мм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в смеси MeOH:вода (20:80); подвижная фаза В: 0,05% TFA в смеси MeOH:ацетонитрил (20:80); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% В), 2,0 мин (100% В), 2,5 мин (100% В); скорость потока: 1,0 мл/мин; 229 нм; СВЭЖХ RT 1,24 мин.

Условия метода хиральной ВЭЖХ: колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 3 мкм, 4,6x150 мм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в смеси MeOH:вода (20:80); подвижная фаза В: 0,05% TFA в смеси MeOH:ацетонитрил (20:80); температура: 30°C; градиент: 0 мин (50% В), 2,0 мин (50% В), 11,0 мин (80% В), 12,0 мин (100% В), 15,0 мин (100% В); скорость потока: 1,2 мл/мин; 229 нм; ВЭЖХ RT целевого транс-энантиомера 10,8 мин; ВЭЖХ RT нежелательного транс-энантиомера 5,9 мин; ВЭЖХ RT нежелательного главного цис-энантиомера 5,0 мин; ВЭЖХ RT нежелательного минорного цис-энантиомера 9,8 мин.

Пример 6: Получение (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты



В реактор с рубашкой объемом 5 л в защитной атмосфере азота при 20°C загружали 2-пропанол (300 мл, 1 мл/г), воду (450 мл, 1,5 л/кг), диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)малонат (300 г, 1,00 экв., ограничивающий реагент) и 2-пропанол (60 мл, 0,2 л/кг) в качестве промывки. В полученную в результате суспензию затем загружали 10 н. водный NaOH (460 мл, 6,0 экв.) и воду (300 мл, 1,0 л/кг) в качестве промывки. Реакционную смесь затем нагревали до 80-85°C и выдерживали в течение, по меньшей мере, 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 5-15°C и загружали 6 М водной хлористоводородной кислоты (620 мл, 4,88 экв.) в

течение, по меньшей мере, 2 ч, поддерживая внутреннюю температуру  $< 15^{\circ}\text{C}$ . Через дополнительные 4 ч реакционную смесь фильтровали и промывали водой (2 x 300 мл, 2 x 1 мл/г). Объединенный фильтрат затем переносили в новый реактор и промывали МТВЕ (1500 мл, 5 мл/г). Нижний обогащенный продуктом водный слой затем переносили в новый реактор, прополаскивали водой (150 мл, 0,5 мл/г) с последующей загрузкой 2-пропанола (300 мл, 1 мл/г). В реакционную смесь затем добавляли раствор  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (435 г, 2,50 экв.) в воде (300 мл, 1 мл/г) в течение, по меньшей мере, 2 ч, поддерживая внутреннюю температуру  $< 22^{\circ}\text{C}$ . Через дополнительные 17 ч загружали хлорид калия (600 г, 2 г/г), и через дополнительные 1,5 ч смесь фильтровали, и твердые вещества промывали 20 масс.% водным хлоридом калия (2 x 300 мл, 2 x 1 мл/г). Объединенный фильтрат затем дважды последовательно промывали 2-метилтетрагидрофураном (2 x 1200 мл, 2 x 4 мл/г). В объединенные органические слои затем загружали 20 масс.% водный хлорид натрия (1200 мл, 4 мл/г) и цистеин гидрохлорид (120 г, 0,40 г/г). После перемешивания в течение, по меньшей мере, 0,5 ч слои разделяли, и верхний органический слой промывали раствором 20 масс.% водного хлорида натрия (1200 мл, 4 мл/г). Обогащенный продуктом органический слой затем концентрировали под вакуумом (внутренняя температура  $< 40^{\circ}\text{C}$ ), добавляли 2-метилтетрагидрофуран (900 мл, 3 мл/г), повторно концентрировали и затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (900 мл, 3 мл/г). Раствор затем концентрировали до 1 г/мл с последующей дистилляцией дополнительным 2-метилтетрагидрофураном (3 x 300 мл, 3 x 1 мл/г). Полученный в результате раствор  $\sim 1$  мл/г затем фильтровали и загружали смесь гептан:толуол (3:1, 300 мл, 1 г/мл). Полученную в результате суспензию затем выдерживали в течение, по меньшей мере, 2 ч при  $15\text{-}25^{\circ}\text{C}$  с последующим добавлением смеси гептан:толуол (3:1, 900 мл, 3 г/мл) в течение, по меньшей мере, 1 ч. После выдерживания в течение ночи суспензию охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , выдерживали в течение, по меньшей мере, 3 ч, фильтровали, промывали толуолом (300 мл, 1 г/мл) и высушивали в вакуумной печи в течение ночи при  $50^{\circ}\text{C}$  в потоке азота с получением 72,2 г (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (66% выход “как есть”).

Альтернативно, в реактор с рубашкой объемом 1 л в защитной атмосфере азота при  $20^{\circ}\text{C}$  загружали 10 М гидроксида натрия (200 мл, 2 мл/г,  $\sim 8$  экв.) с последующим добавлением воды (300 мл, 3 мл/г). Затем загружали диметил 2-((4-(диметиламино)бензоил)окси)-2-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)малонат (91,12 г, 95,13% активность по количественной спектроскопии ЯМР, 1,00 экв., ограничивающий реагент) с последующим добавлением 2-пропанола (100 мл, 1 мл/г). Суспензию нагревали до кипения с обратным холодильником

(внутренняя температура  $\sim 82^{\circ}\text{C}$ ) и выдерживали в течение 14,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до  $7-8^{\circ}\text{C}$  и загружали 3 М водной хлористоводородной кислоты (569 мл,  $\sim 5,7$  мл/г,  $\sim 7,75$  экв.) в течение 4 ч. Через дополнительные 26 ч при  $7-8^{\circ}\text{C}$  реакционную смесь нагревали до  $20^{\circ}\text{C}$ , фильтровали и промывали водой (200 мл, 2 мл/г). Объединенный фильтрат затем переносили в новый реактор, и добавляли воду (50 мл, 0,5 мл/г) и 2-пропанол (200 мл, 2 мл/г). В реакционную смесь затем загружали раствор иодной кислоты (232,09 г, 4,00 экв.) в воде (200 мл, 2 мл/г) в течение 2,5 ч для контроля удаления газа с последующим выдерживанием в течение дополнительных 27 ч. Затем добавляли хлорид калия (199,9 г, 2 г/г), и через дополнительные 18 ч смесь фильтровали, и твердые вещества промывали 20 масс.% водным хлоридом калия (200 мл, 2 мл/г). Объединенный фильтрат затем дважды последовательно промывали 2-метилтетрагидрофураном (2 x 400 мл, 800 мл всего, 8 мл/г). Нижний водный слой затем промывали дополнительным 2-метилтетрагидрофураном (800 мл, 8 мл/г). В объединенные органические слои затем добавляли 20 масс.% водный хлорид калия (500 мл, 5 мл/г) и цистеин гидрохлорид (25 г, 0,25 г/г). Слои разделяли, и верхний органический слой промывали раствором 20 масс.% водного хлорида калия (500 мл, 5 мл/г) и цистеина гидрохлорида (25 г, 0,25 г/г). Верхний органический слой затем промывали 20 масс.% водным хлоридом калия (500 мл, 5 мл/г). Мутный обогащенный продуктом органический слой затем концентрировали под вакуумом (роторный вакуумный испаритель; температура бани:  $50^{\circ}\text{C}$ ) до 2 мл/г с последующим добавлением 2-метилтетрагидрофурана (200 мл, 2 мл/г). В смесь затем добавляли активированный уголь (Dagco G-60; 2 г; 0,02 г/г), и после перемешивания в течение ночи ( $\sim 18$  ч) смесь фильтровали и промывали 2-метилтетрагидрофураном (2 x 50 мл, 2 x 0,5 мл/г). Объединенный фильтрат затем концентрировали под вакуумом (внутреннее давление: 200 торр, внутренняя температура раствора при стабилизированной разгонке:  $39-41^{\circ}\text{C}$ ) до  $\sim 100$  мл ( $\sim 1$  мл/г), охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$ , и последовательно добавляли гептан (45 мл, 0,45 мл/г) в течение 25 мин с последующими зародышами (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (369 мг, 0,0037 г/г). После выдерживания в течение ночи ( $\sim 16$  ч) в суспензию добавляли дополнительный гептан (355 мл, 3,55 мл/г) в течение 4-6 ч, фильтровали и промывали смесью 1:4 2-метилтетрагидрофуран:гептан (100 мл, 1 мл/г) с последующим гептаном (100 мл, 1 мл/г). Влажный осадок затем ресуспендировали (с перемешиванием) с толуолом (100 мл, 1 мл/г), и после удаления растворителя под вакуумом дополнительно высушивали в вакуумной печи в течение ночи при  $50^{\circ}\text{C}$  в потоке азота с получением 20,76 г (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты в виде не совсем

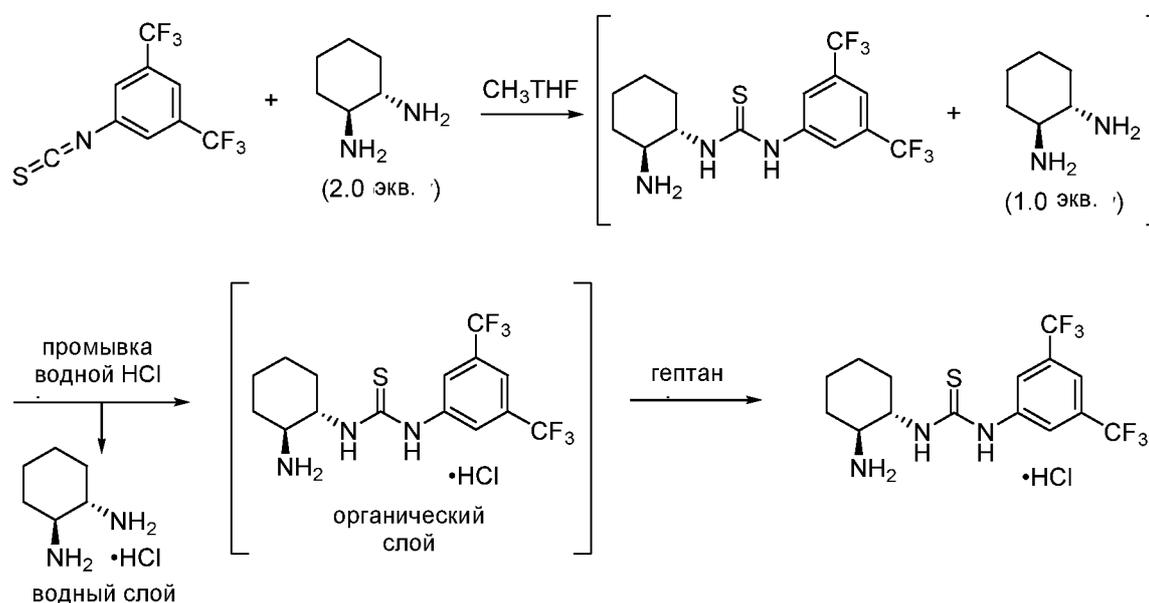
белого твердого вещества (95,01% активность по количественной спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР, 62,1% фактический выход с учетом поправки).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  3,93-4,00 (m, 1 H), 2,67-2,75 (m, 1 H), 1,65-1,85 (m, 4 H), 1,45-1,63 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР: (100 МГц,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  179,64, 66,88, 39,11, 36,51, 33,75, 29,27, 21,05. ЖХ-МС (DCI) рассчитано для  $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3+\text{H}]^+ = 145,086$ , найдено 145,0865.

Условия метода ВЭЖХ: колонка: Supelco Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 4,6x150 мм; подвижная фаза А: 0,05% MSA в воде:CH<sub>3</sub>CN (98:2); подвижная фаза В: 0,05% MSA в воде:CH<sub>3</sub>CN (10:90); температура: 25°C; градиент: 0 мин (0% В), 7,0 мин (100% В), 9,0 мин (100% В); скорость потока: 0,8 мл/мин; 210 нм; ВЭЖХ RT 4,62 мин.

Условия метода хиральной ВЭЖХ: колонка: Chiralpak AD-3, 3 мкм, 4,6x150 мм; подвижная фаза А: 0,03% MSA в гептане:EtOH (85:15), изократическое элюирование в течение 15 мин; температура: 25°C; скорость потока: 1,0 мл/мин; 210 нм; ВЭЖХ RT целевого транс-энантиомера 7,67 мин; ВЭЖХ RT нежелательного транс-энантиомера 9,29 мин; ВЭЖХ RT нежелательных главного/минорного цис-диастереомеров 6,89 мин.

Пример 7: Получение 1-((1S,2S)-2-аминоциклогексил)-3-(3,5-бис(трифторметил)фенил)тиомочевины гидрохлорида



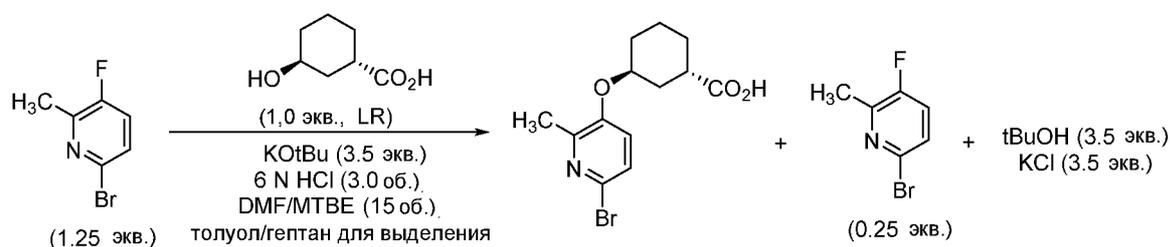
В реактор объемом 4 л в защитной атмосфере азота последовательно загружали 2-МеТНФ (280 мл, 1,0 мл/г), раствор (1S,2S)-(+)-1,2-диаминоциклогексана (235,8 г, 2,0 экв.) в 2-МеТНФ (840 мл, 3 мл/г) и 2-МеТНФ (280 мл, 1,0 мл/г) в качестве промывки. Полученный в результате раствор охлаждали до -10°C, и затем добавляли раствор 3,5-бис(трифторметил)фенил изоцианата (280 г, 1032 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент) в 2-МеТНФ (840 мл, 3 мл/г) в течение 4,5 ч. В реакционную смесь затем медленно загружали 6 н. водную HCl (560 мл, 2,0 мл/г) в течение 30 мин, поддерживая внутреннюю

температуру < 20°C. Через дополнительные 10 мин слои разделяли, и нижний водный слой удаляли. Верхний органический слой затем концентрировали под вакуумом (320 мбар) до 4,0 мл/г, поддерживая внутреннюю температуру между 40-45°C. Загружали свежеприготовленный 2-МеТНФ (560 мл, 2,0 мл/г) и продолжали концентрирование до 3,0 мл/г. Реакционную смесь затем помещали в атмосферу N<sub>2</sub> при 1 атм и доводили до внутренней температуры 40-45°C. Медленно добавляли гептан (2520 мл, 9,0 мл/г) в течение 3,5 ч, и полученную в результате суспензию охлаждали от 40-45°C до 20°C в течение 2 ч. После выдерживания в течение ночи суспензию фильтровали, промывали последовательно смесью гептан:2-МеТНФ (3:1) (840 мл, 3,0 мл/г) с последующим добавлением гептана (840 мл, 3,0 мл/г) и высушивали под вакуумом при 45-50°C с получением 298 г (74-75% выход) 1-((1S,2S)-2-аминоциклогексил)-3-(3,5-бис(трифторметил)фенил)тиомочевин гидрохлорида в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,75-11,24 (m, 1 H), 8,77-8,99 (m, 1 H), 8,26-8,45 (m, 2 H), 7,96-8,26 (m, 3 H), 7,60-7,76 (m, 1 H), 5,70-5,73 (m, 1 H), 4,23-4,43 (m, 1 H), 2,95-3,17 (m, 1 H), 1,94-2,18 (m, 2 H), 1,59-1,80 (m, 2 H), 1,39-1,57 (m, 1 H), 1,11-1,39 (m, 3 H). <sup>13</sup>C ЯМР: (100 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 181,3, 142,7, 130,5 (q, J = 33,0 Гц), 122,0, 123,7 (q, J = 272,9 Гц), 116,3, 55,0, 53,5, 30,9, 29,6, 24,3, 23,6. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S+H]<sup>+</sup> = 386,11, найдено 386,11.

Условия метода ВЭЖХ: колонка: Supelco Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 4,6 x 50 мм; подвижная фаза А: 0,05% ТФА в смеси ацетонитрил:вода (5:95); подвижная фаза В: 0,05% ТФА в смеси ацетонитрил:вода(95:5); температура: 50°C; градиент: 0 мин (0% В), 15,0 мин (100% В), 18,0 мин (100% В); скорость потока: 1,2 мл/мин; 229 нм; ВЭЖХ RT 6,53 мин.

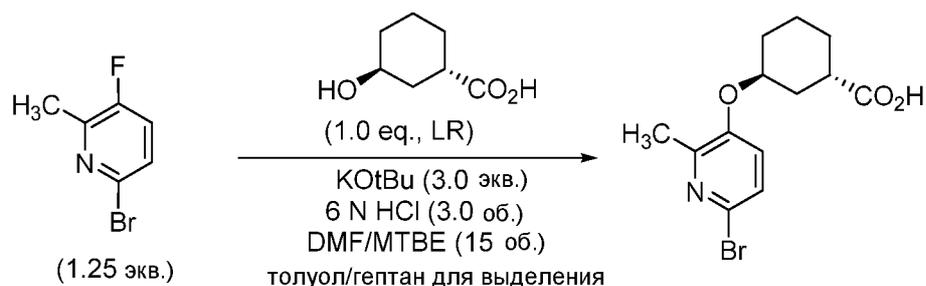
Пример 8: Получение (1S,3S)-3-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты



В реактор объемом 100 мл в защитной атмосфере азота загружали МТВЕ (45 мл, 7,5 мл/г) с последующим добавлением KOtBu (11,2 г, 2,4 экв.) при 20°C. В отдельную капельную воронку загружали DMF (45 мл, 7,5 мл/г) с последующим добавлением (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент), которая быстро растворилась, и в результате чего был получен прозрачный раствор.

Содержимое капельной воронки затем добавляли по каплям к смеси МТВЕ/КОтВu в течение 90-120 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C. Через дополнительные 30 мин в полученную в результате хорошо диспергированную суспензию добавляли 6-бром-3-фтор-2-метилпиридин (7,84 г, 1,00 экв.), и содержимое реактора нагревали до 33°C. Через 6 ч добавляли КОтВu (2,4 г, 1,00 экв.) в виде твердого вещества с последующим добавлением 6-бром-3-фтор-2-метилпиридина (1,96 г, 0,25 экв.). После выдерживания в течение дополнительных 24 ч содержимое реактора охлаждали до 25°C и добавляли по каплям воду (48 мл, 8,0 мл/г), поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C. Через дополнительные 15 мин загружали МТВЕ (24 мл, 4,0 мл/г) и перемешивали полученный в результате двухфазный раствор в течение 15 мин при 25°C. Слои затем разделяли, и верхний органический слой удаляли. Нижний обогащенный продуктом водный слой затем промывали дополнительным МТВЕ (24 мл, 4,0 мл/г), и верхний органический слой удаляли. В обогащенный продуктом водный слой затем загружали MeTHF (60 мл, 10,0 мл/г) и подкисляли до pH 5-7, применяя 6 н. HCl (18 мл, 3,0 мл/г). Слои затем разделяли, и полученный в результате верхний обогащенный продуктом органический слой дважды промывали водой (2 x 18 мл, 2 x 3 мл/г), концентрировали под вакуумом при 45°C до 6,0 мл/г. В полученном в результате растворе растворитель заменяли толуолом (48 мл, 8,0 мл/г) в условиях дистилляции с постоянным объемом, и полученный в результате раствор обрабатывали углеродом Zeta Plus 55SP (0,9 г, 0,15 экв.) в течение 2 часов и фильтровали. Полученный в результате раствор затем концентрировали под пониженным давлением, затравляли для кристаллизации, применяя 1 масс.% целевого вещества, с последующим добавлением гептана (108 мл, 18,0 мл/г) в течение 4-6 ч. После выдерживания в течение ночи полученную в результате суспензию фильтровали, промывали последовательно смесью толуол/гептан (1:3) (18 мл, 3,0 мл/г), гептаном (18 мл, 3,0 мл/г) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением 10,1 г (78% выход) целевого продукта в виде коричневого твердого вещества.

Альтернативно,



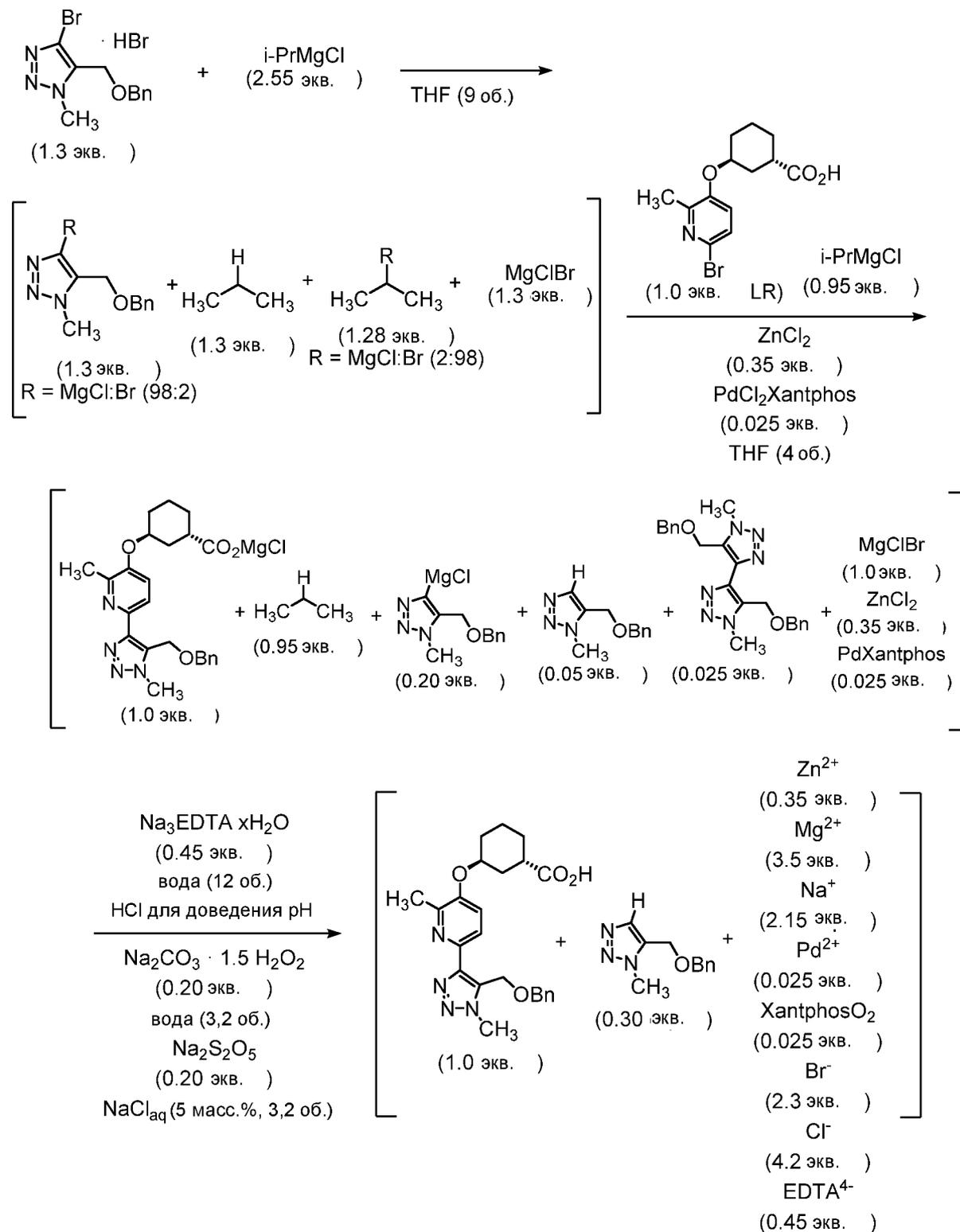
В реактор объемом 100 мл в защитной атмосфере азота загружали МТВЕ (45 мл, 7,5 мл/г) с последующим добавлением КОтВu (14,0 г, 3,0 экв.) при 20°C. В отдельную капельную

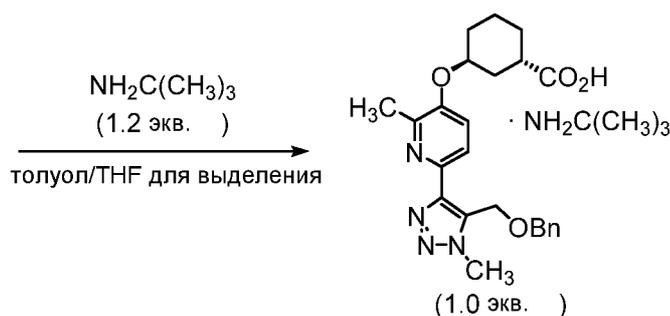
воронку загружали DMF (45 мл, 7,5 мл/г) с последующим добавлением (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент). (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновая кислота быстро растворилась, в результате чего был получен прозрачный раствор. Содержимое капельной воронки затем добавляли по каплям к смеси МТВЕ/КОtBu в течение 15-30 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C. Через дополнительные 30 мин в полученную в результате хорошо диспергированную суспензию загружали 6-бром-3-фтор-2-метилпиридин (9,8 г, 1,25 экв.), и содержимое реактора нагревали до 33°C. Через 24 ч содержимое реактора охлаждали до 25°C и добавляли по каплям воду (48 мл, 8,0 мл/г), поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C. Через дополнительные 15 мин добавляли МТВЕ (18 мл, 3,0 мл/г) и перемешивали полученный в результате двухфазный раствор в течение 15 мин при 25°C. Слои затем разделяли, и верхний органический слой удаляли. В обогащенный продуктом водный слой затем добавляли толуол (48 мл, 8,0 мл/г) и подкисляли до pH 5-7, применяя 6 н. HCl (18 мл, 3,0 мл/г). Слои затем разделяли, и полученный в результате верхний обогащенный продуктом органический слой концентрировали под вакуумом при 45°C до 6,0 мл/г. В полученный в результате раствор затем добавляли гептан (108 мл, 18,0 мл/г) по каплям в течение 2-4 ч и выдерживали в течение ночи. Полученную в результате суспензию затем фильтровали и промывали последовательно смесью толуол/гептан (1:3) (18 мл, 3,0 мл/г) и гептаном (18 мл, 3,0 мл/г) и высушивали под вакуумом при 45°C с получением 7,9 г (61% выход) (1S,3S)-3-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,61 - 10,99 (m, 1 H), 7,27 - 7,14 (m, 1 H), 7,07 - 6,95 (m, 1 H), 4,68 - 4,50 (m, 1 H), 2,91 - 2,77 (m, 1 H), 2,56 - 2,39 (m, 3 H), 2,15 - 2,04 (m, 1 H), 2,04 - 1,82 (m, 3 H), 1,81 - 1,57 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181,3, 151,2, 150,9, 130,1, 125,5, 121,9, 72,3, 38,2, 31,8, 29,4, 27,9, 20,2, 19,1. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3+\text{H}]^+$  = 314,04, найдено 314,04.

Аналитическое исследование: колонка: Phenomenex Kinetex C8, 150 x 4,6 мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,05% TFA в смеси метанол:ацетонитрил (80:20); температура: 27°C; градиент: 0 мин (44% В), 1,0 мин (44% В), 17,0 мин (60% В), 18,0 мин (60% В), 25,0 мин (90% В), 28,0 мин (90% В), 30,0 мин (100% В), 30,1 мин (44% В), 35 мин (44% В); скорость потока: 0,8 мл/мин; 220 нм; ВЭЖХ RT 14,88 мин.

Пример 9: Получение (1S, 3S)-3-((6-(5-((бензилокси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиламиновой соли



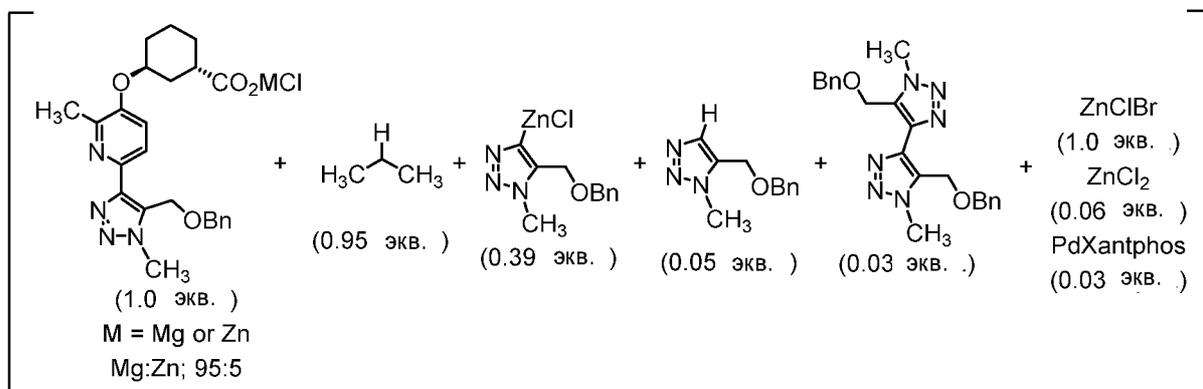
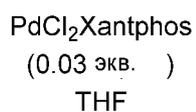
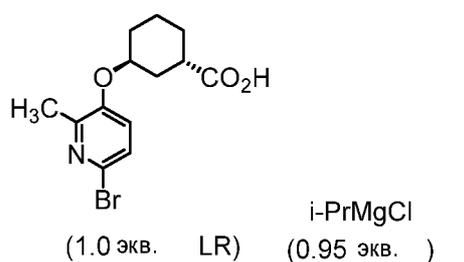
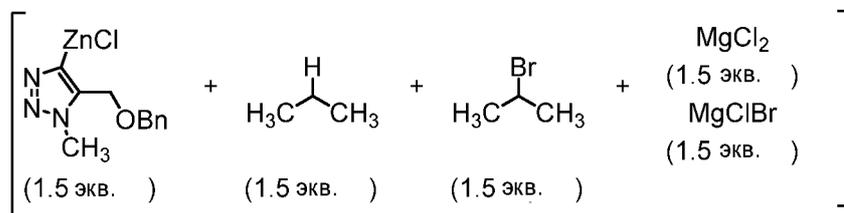
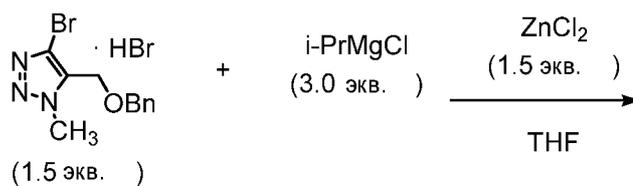


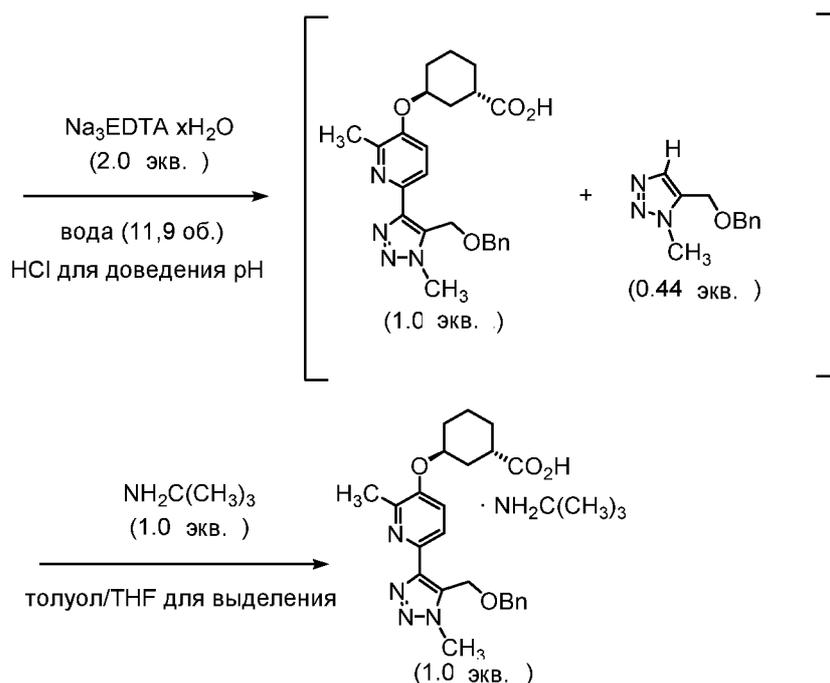
*Получение органомагния* – в реактор с рубашкой Chemglass объемом 250 мл, оснащенный верхней лопастью для перемешивания, загружали 5-((бензилокси)метил)-4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазола бромидную соль (36,05 г, 1,3 экв.) и тетрагидрофуран (209 мл, 8,5 мл/г). Реактор герметично закрывали, оснащали входом для азота, и суспензию дегазировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 30 минут. Суспензию охлаждали до внутренней температуры 5°C и выдерживали в течение 10 минут. Изопропилмагния хлорид (103 мл, 2,55 экв., 1,90 М в ТНФ) добавляли в течение 30 минут (Осторожно: выделение газа!). После завершения добавления реактор нагревали до 20°C. Через 3 часа гомогенный раствор органомагния сразу применяли в последующем сочетании Негиши (см. ниже).

*Сочетание Негиши* – в отдельный реактор с рубашкой Chemglass объемом 1 л, оснащенный верхней лопастью для перемешивания, загружали (1S,3S)-3-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновую кислоту (25,00 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент), безводный хлорид цинка (3,65 г, 0,35 экв.) и тетрагидрофуран (85 мл, 3,4 мл/г). Реактор герметично закрывали и оснащали входом для азота, и свободное пространство продували азотом в течение 5 минут. Полученный в результате гомогенный раствор охлаждали до 0°C и выдерживали в течение 10 минут при перемешивании. Добавляли изопропилмагния хлорид (37,8 мл, 0,95 экв., 1,90 М в ТНФ) в течение 15 минут (Осторожно: выделение газа!). Через дополнительные 15 минут реактор нагревали до 20°C и добавляли PdCl<sub>2</sub> (Xantphos) (1,44 г, 0,025 экв.) одной порцией. Полученный в результате гетерогенный раствор дегазировали с помощью подповерхностной продувки азотом в течение 30 минут. После дегазирования раствор нагревали до 40°C и выдерживали в течение 10 минут при перемешивании. Раствор органомагния (см. выше) загружали в течение 10 – 15 минут медленной устойчивой струей. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 часов при 40°C и затем охлаждали до 23°C. Реакцию останавливали добавлением тринатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (11,67 г, 0,45 экв.) в воде (300 мл) в течение 1 часа. pH раствора доводили до 4,0 – 5,0 с помощью 6 н. HCl (1,1 экв.), и двухфазную смесь перемешивали в течение 30 минут. Фазы оставляли осаждаться в течение

30 минут и затем разделяли. Органический слой обрабатывали свежеприготовленным раствором перкарбоната натрия (2,43 г, 0,20 экв.) в воде (80 мл, 3,2 мл/г) [Осторожно: выделение газа! (CO<sub>2</sub>)]. Полученную в результате гомогенную смесь перемешивали в течение 4 часов при 20°C. Окисление останавливали раствором метабисульфита натрия (2,87 г, 0,20 экв.) в 15 масс.% водного NaCl (80 мл, 3,2 мл/г). Добавляли толуол (75 мл, 3,0 мл/г), и полученную в результате двухфазную смесь перемешивали в течение 30 минут. Фазы оставляли осесть в течение 30 минут и затем разделяли. Органический слой концентрировали под пониженным давлением (100 – 150 торр) до раствора объемом 4 мл/г. Обогащенный продуктом органический слой разбавляли свежим толуолом (150 мл, 6,0 мл/г) и затем концентрировали под пониженным давлением (100 – 150 торр) до раствора объемом 6 мл/г. Обогащенный продуктом органический слой разбавляли толуолом (25 мл, 1,0 мл/г) и тетрагидрофураном (25 мл, 1,0 мл/г). Полученный в результате раствор фильтровали в чистый реактор с рубашкой Chemglass объемом 250 мл и нагревали до 55°C. Одну треть раствора *трет*-бутиламина (1,90 мл, 1,2 экв.) в толуоле (83 мл, 3,3 мл/г) и тетрагидрофуране (17 мл, 0,7 мл/г) добавляли одной порцией с последующим введением целевого вещества (0,125 г, 0,5 масс.%). Оставшиеся две трети раствора амина добавляли по каплям в течение 60 минут. Через 30 минут суспензию медленно охлаждали до 0°C в течение 2 часов. Суспензию выдерживали при 0°C в течение 14 часов. Твердые вещества фильтровали и собирали. Твердые вещества последовательно промывали смесью толуол:тетрагидрофуран (5:1) (75 мл, 3,0 мл/г) с последующим добавлением толуола (75 мл, 3,0 мл/г) и высушивали в вакуумной печи при 65°C в потоке азота с получением 35,96 г (93,4%) целевого продукта в виде белого твердого вещества.

Альтернативно,





В виалу объемом 20 мл загружали 5-((бензилокси)метил)-4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазола бромидную соль (1,7059 г, 1,5 экв.). Виалу герметично закрывали крышкой с септой из PTFE. Виалу оснащали входом для азота, и свободное пространство продували азотом в течение 5 минут. Тетрагидрофуран (8,90 мл, 8,95 мл/г) загружали в виалу. Полученную в результате суспензию охлаждали до 0°C и выдерживали в течение 10 минут. Изопропилмагния хлорид (4,11 мл, 3,0 экв., 2,15 М в THF) добавляли в течение 15 минут (Осторожно: выделение газа!). Через 2 часа виалу нагревали до 23°C и переносили в перчаточную камеру в атмосферу азота. Безводный хлорид цинка (0,601 г, 1,5 экв.) добавляли одной порцией, и раствор перемешивали в перчаточной камере в атмосфере азота при 23°C. Через 1 час гомогенный раствор органоцинка удаляли из атмосферы азота перчаточной камеры и сразу применяли в последующем сочетании Негиши (см. ниже).

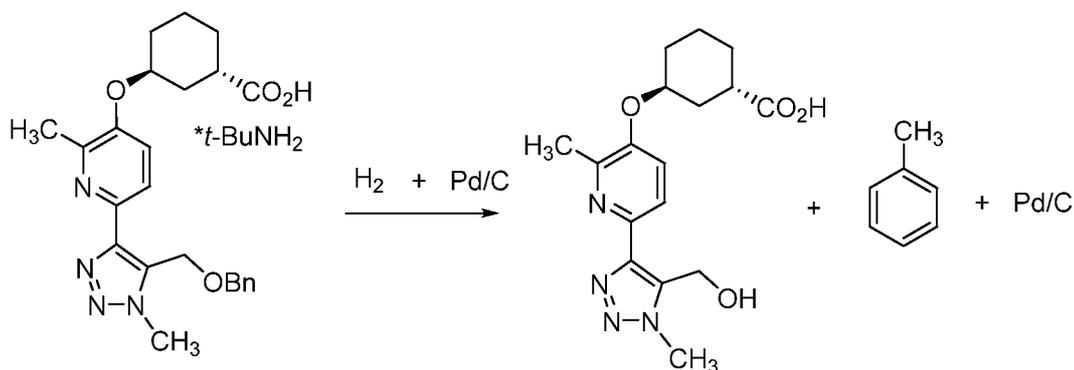
*Сочетание Негиши* – в отдельную виалу объемом 40 мл загружали (1S,3S)-3-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновую кислоту (1,00 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент). Виалу герметично закрывали крышкой с септой из PTFE. Виалу оснащали входом для азота, и свободное пространство продували азотом в течение 5 минут. Тетрагидрофуран (4,03 мл, 4,0 мл/г) загружали в виалу. Полученный в результате гомогенный раствор охлаждали до 0°C и выдерживали в течение 10 минут. Изопропилмагния хлорид (1,30 мл, 0,95 экв., 2,15 М в THF) добавляли в течение 15 минут (Осторожно: выделение газа!). Через 15 минут виалу нагревали до 23°C, и добавляли PdCl<sub>2</sub> (Xantphos) (0,0665 г, 0,03 экв.) одной порцией. Полученный в результате гетерогенный раствор дегазировали путем поверхностного продувания азотом в течение 5 минут.

После дегазирования раствора добавляли раствор органоцинка (*см. выше*) в течение 10 минут. Полученный в результате раствор энергично перемешивали при 23°C. Через 21 час добавляли раствор тринатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (2,16 г, 2,0 экв.) в воде (12,0 мл) в течение 1 часа. Фазы разделяли, и органический слой концентрировали под пониженным давлением (100 торр) до раствора объемом 4 мл/г. Обогащенный продуктом органический слой разбавляли свежим тетрагидрофураном (8,0 мл, 8 мл/г). Растворитель удаляли под пониженным давлением (100 торр) до раствора объемом 4 мл/г. Обогащенный продуктом органический слой разбавляли свежим тетрагидрофураном (8,0 мл, 8 мл/г). Растворитель удаляли под пониженным давлением (100 торр) до раствора объемом 4 мл/г. Обогащенный продуктом органический слой разбавляли толуолом (8,0 мл, 8,0 мл/г). Одну треть раствора *трет*-бутиламина (0,33 мл, 1,0 экв.) в толуоле (1,0 мл, 1,0 мл/г) добавляли одной порцией с последующим введением (1S, 3S)-3-((6-(5-((бензилокси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиламиновой соли (0,010 г, 1,0 масс.%). Оставшиеся две трети раствора амина добавляли по каплям в течение 20 минут. Через 15 часов суспензию фильтровали, и твердые вещества собирали. Твердые вещества последовательно промывали смесью толуол:тетрагидрофуран (2:1) (6,0 мл, 6,0 мл/г) с последующим добавлением толуола (6,0 мл, 6,0 мл/г) и высушивали в вакуумной печи при 50°C в потоке азота с получением 1,22 г (76%) (1S, 3S)-3-((6-(5-((бензилокси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиламиновой соли в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 - 7,37 (br s, 3H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,33 - 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,42 (m, 8H), 1,19 (s, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР: (100 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 178,3, 151,2, 148,1, 144,5, 141,8, 138,4, 131,4, 128,7, 128,1, 128,0, 120,4, 119,5, 73,2, 72,0, 59,7, 49,8, 40,4 (перекрывание с DMSO-d<sub>6</sub>) 35,4, 33,4, 30,6, 29,1, 29,0, 21,3, 19,8. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для [C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> = 437,22, найдено 437,22.

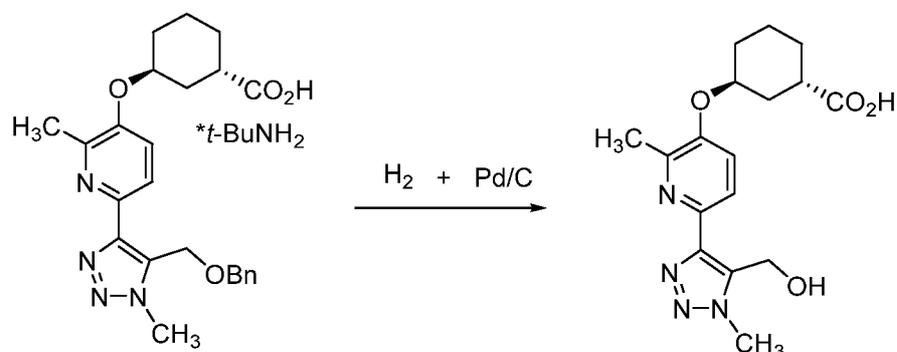
Аналитическое исследование: колонка: Phenomenex Kinetex C8, 2,6 мкм, 4,6 x 150 мм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в H<sub>2</sub>O; подвижная фаза В: 0,05% TFA в MeOH:CH<sub>3</sub>CN (80:20); температура: 27°C; градиент: 0 мин (44% В), 1,0 мин (44% В), 17,0 мин (60% В), 18,0 мин (60% В), 25,0 мин (90% В), 28,0 мин (90% В), 30,0 мин (100% В), 30,1 мин (44% В), 35,0 мин (44% В); скорость потока: 0,8 мл/мин; 220 нм; ВЭЖХ RT 17,849 мин.

Пример 10: Получение (1S, 3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты



В реактор высокого давления из нержавеющей стали загружали (1S, 3S)-3-((6-(5-((бензилокси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты *tert*-бутиламиную соль (1,00 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент), лимонную кислоту моногидрат (0,411 г, 1,00 экв.), Pd/C (10 масс.%, влажный) (0,100 г, 0,10 г/г), этанол (6,0 мл, 6,0 мл/г) и воду (2,0 мл, 2,0 мл/г). Реактор герметично закрывали и начинали перемешивание сверху. Атмосферу в реакторе сначала заменяли азотом. Затем в реакторе создавали давление водорода 30 psi, и реактор нагревали до 40°C. Через 25 часов реактор охлаждали до 20-25°C, и реакционную смесь фильтровали. Реактор и осадок на фильтре затем промывали смесью этанол:вода (3:1) (2 x 2,0 мл, 2 x 2,0 мл/г). Объединенный фильтрат затем концентрировали под пониженным давлением (<10 торр) до раствора объемом 5,0 мл/г. Затем добавляли воду (7,0 мл, 9,0 мл/г) в течение 2 часов. Полученную в результате суспензию фильтровали, твердые вещества последовательно промывали смесью вода:этанол (3:1) (3,0 мл, 3,0 мл/г) с последующей водой (3,0 мл, 3,0 мл/г) и затем высушивали в вакуумной печи при 50°C в потоке азота с получением 0,622 г (90%) целевого продукта в виде белого твердого вещества.

Альтернативно,



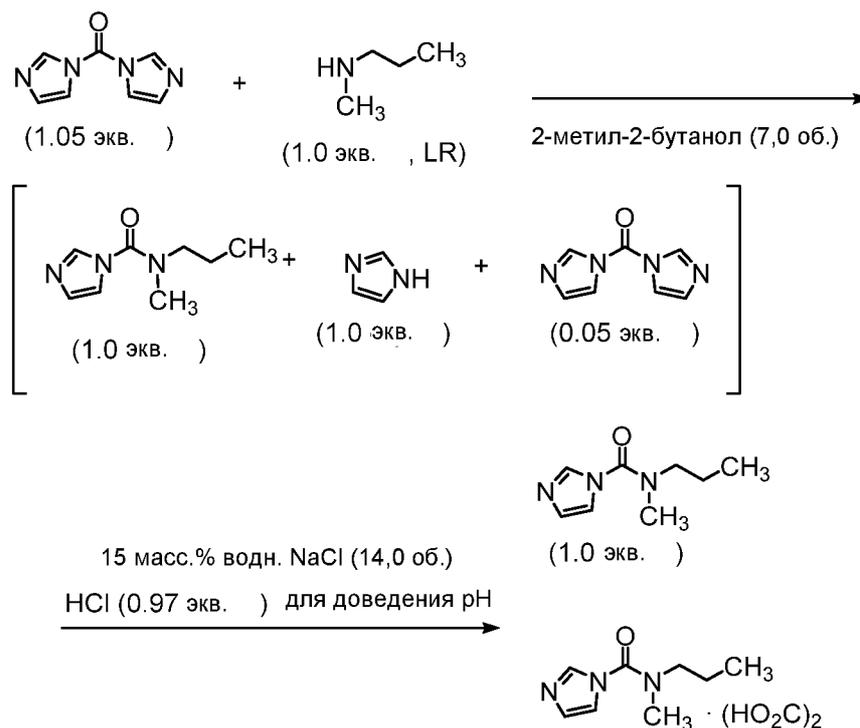
В реактор высокого давления из нержавеющей стали загружали (1S, 3S)-3-((6-(5-((бензилокси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-

ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиламиновою соль (1,00 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент), безводную лимонную кислоту (0,508 г, 1,34 экв.), Pd/C (10 масс.%, влажный) (0,100 г, 0,10 г/г) и этанол (200 proof) (10,0 мл, 10,0 мл/г). Реактор герметично закрывали и начинали перемешивание сверху. Атмосферу в реакторе заменяли азотом. Затем в реакторе создавали давление водорода 30 psi, и реактор нагревали до 40°C. Через 25 часов реактор охлаждали до 23°C, и реакцию смесь фильтровали. Реактор и осадок на фильтре промывали дважды этанолом (2 x 2,0 мл, 2 x 2,0 мл/г). Объединенный органический слой концентрировали под пониженным давлением (<10 торр) до раствора объемом 3,0 мл/г. Добавляли воду (9,0 мл, 9,0 мл/г) в течение 2 часов. Твердые вещества фильтровали и последовательно промывали смесью вода:этанол (3:1) (3,0 мл, 3,0 мл/г) с последующей водой (3,0 мл, 3,0 мл/г) и высушивали в вакуумной печи при 50°C в потоке азота с получением 0,491 г (71%) (1S, 3S)-3-((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (br s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Гц, 1 H), 5,69 (br s, 1 H), 4,89 (br s, 2 H), 4,63 (br s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,28 (br s, 1 H), 2,37 (br s, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,90-1,80 (m, 1 H), 1,75-1,55 (m, 3 H), 1,55-1,31 (m, 4 H). <sup>13</sup>C ЯМР: (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 176,4, 150,2, 147,7, 143,1, 142,0, 134,6, 120,6, 119,2, 71,5, 51,8, 37,7, 35,0, 31,7, 28,8, 27,8, 19,9, 19,4. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> = 347,17, найдено 347,17.

*Аналитическое исследование:* колонка: Phenomenex Kinetex C8, 2,6 мкм, 4,6 x 150 мм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в H<sub>2</sub>O; подвижная фаза В: 0,05% TFA в MeOH:CH<sub>3</sub>CN (80:20); температура: 27°C; градиент: 0 мин (44% В), 1,0 мин (44% В), 17,0 мин (60% В), 18,0 мин (60% В), 25,0 мин (90% В), 28,0 мин (90% В), 30,0 мин (100% В), 30,1 мин (44% В), 35,0 мин (44% В); скорость потока: 0,8 мл/мин; 220 нм; ВЭЖХ RT 5,003 мин.

Пример 11: Получение соли N-метил-N-пропил-1*H*-имидазол-1-карбоксамид-щавелевой кислоты



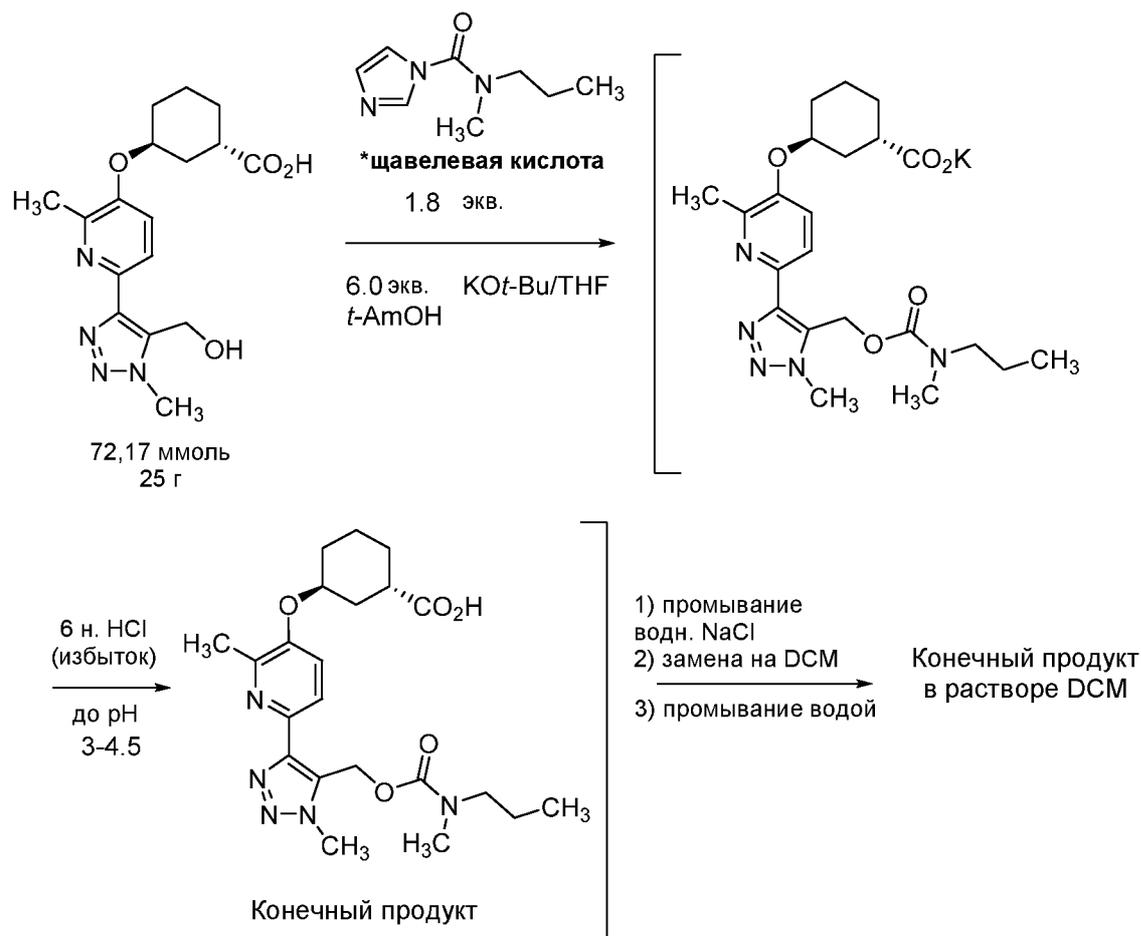
В реактор объемом 4 л загружали *t*-AmOH (900 мл, 6,0 мл/г) и 1,1'-карбонилдиимидазол (353 г, 1,05 экв.). Отверстие для загрузки промывали дополнительным *t*-AmOH (150 мл, 1,0 мл/г). Полученную в результате гетерогенную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли *N*-метилпропиламин (150 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент) в течение 1 часа. Через 17 часов раствор нагревали до 20°C. Реакцию останавливали водой (525 мл, 3,5 мл/г) (Осторожно: выделение газа!). Как только выделение газа прекратилось, в реактор загружали водную 6 н. HCl (228 мл, 0,67 экв.) и хлорид натрия (92 г, 0,76 экв.). Фазы разделяли, и органический слой оставляли в реакторе. В реактор добавляли 15 масс.% водного NaCl (525 мл, 3,5 мл/г) и водную 6 н. HCl (51 мл, 0,15 экв.). Фазы разделяли, и органический слой оставляли в реакторе. В реактор добавляли 15 масс.% водного NaCl (525 мл, 3,5 мл/г) и водную 6 н. HCl (41 мл, 0,12 экв.). Фазы разделяли, и органический слой оставляли в реакторе. В реактор добавляли 15 масс.% водного NaCl (525 мл, 3,5 мл/г) и водную 6 н. HCl (10 мл, 0,03 экв.). Фазы разделяли. Раствор нагревали до 45°C и концентрировали под пониженным давлением (75 торр) до раствора объемом 4 мл/г. В реактор добавляли свежий толуол (750 мл, 5,0 мл/г) и дополнительно концентрировали под пониженным давлением (75 торр) до раствора объемом 4 мл/г. В реактор затем добавляли свежий толуол (900 мл, 6,0 мл/г) и оставляли охлаждаться до 23°C. Полученную в результате суспензию фильтровали, и полученный в результате обогащенный продуктом органический слой загружали в чистый реактор объемом 4 л. Раствор нагревали до 65°C, и добавляли раствор безводной щавелевой кислоты (190 г, 1,0 экв.) в 2-пропанол (750 мл, 5,0

мл/г) в течение 3 часов. Полученную в результате суспензию выдерживали в течение 8 часов 65°C и затем охлаждали до 0°C в течение 4 часов. Твердые вещества фильтровали и последовательно промывали смесью толуол:2-пропанол (7:1) (450 мл, 3,0 мл/г) с последующим толуолом (450 мл, 3,0 мл/г) и высушивали в вакуумной печи при 50°C в потоке азота с получением 406 г (77%) соли N-метил-N-пропил-1H-имидазол-1-карбоксамид-шавелевой кислоты в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,41 - 13,65 (br s, 2 H), 8,31 - 8,04 (m, 1 H), 7,62 - 7,50 (m, 1 H), 7,19 - 7,06 (m, 1 H), 3,32 (t, J = 7,3 Гц, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 1,60 (секстет, J = 7,3 Гц, 2 H), 0,84 (t, J = 7,5 Гц, 3 H). <sup>13</sup>C ЯМР: (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 162,02, 151,28, 137,40, 128,01, 119,27, 51,79, 36,48, 20,29, 11,31. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для [C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O+H]<sup>+</sup> = 168,11, найдено 168,11.

*Аналитическое исследование:* колонка: Supelco Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 4,6 x 100 мм; подвижная фаза А: 0,01 М NH<sub>4</sub>OAc в CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (5:95); подвижная фаза В: 0,01 М NH<sub>4</sub>OAc в CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (95:5); температура: 30°C; градиент: 0 мин (0% В), 2,0 мин (0% В), 15,0 мин (25% В), 20,0 мин (100% В), 24,0 мин (100% В); скорость потока: 1,2 мл/мин; 210 нм; ВЭЖХ RT 8,934 мин.

Пример 12: Получение (1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты



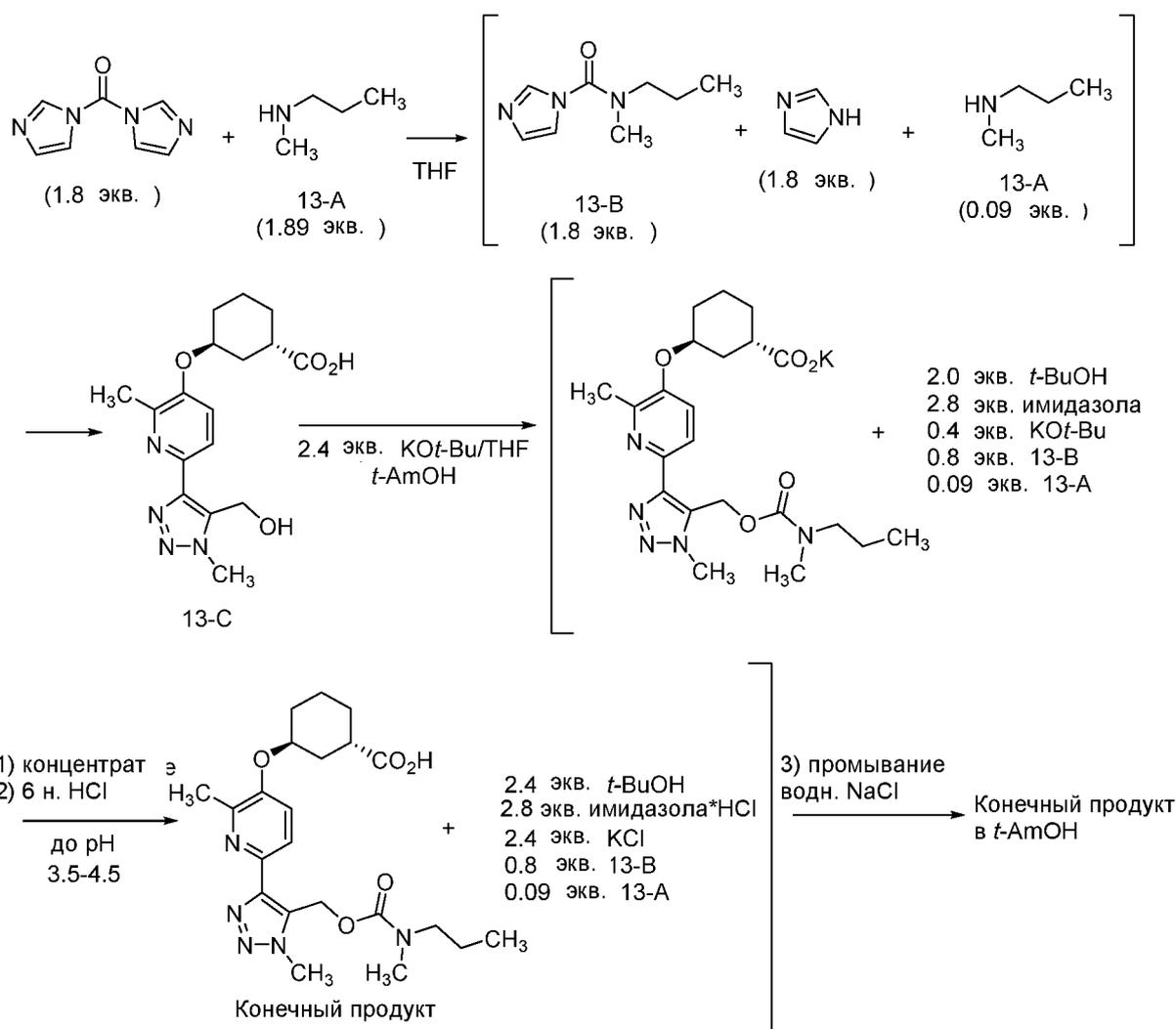
В виалу объемом 40 мл, снабженную магнитной мешалкой и входом для N<sub>2</sub>, последовательно загружали (1S,3S)-3-(((6-(5-(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-метилпиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновую кислоту (0,446 г, 1,29 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент), N-метил-N-пропил-1H-имидазол-1-карбоксамидную соль щавелевой кислоты (0,596 г, 2,32 ммоль, 1,8 экв.) и 2-метил-2-бутанол (5,4 мл, 12 л/кг). Полученную в результате густую реакционную суспензию затем нагревали до 55-60°C и добавляли KO $t$ Bu (20 масс.% в THF, 4,7 мл, 7,8 ммоль, 6,0 экв.) по каплям в течение 45 мин с помощью шприцевого насоса. Через дополнительные 2 часа полученную в результате жидкую реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и добавляли воду (6,7 мл, 15 л/кг). Затем добавляли 6 н. водную HCl (1 мл, 1,2 л/кг) по каплям, чтобы довести pH водного слоя до 4,0 (целевой pH 3,0-4,5). Слои разделяли, и нижний водный слой подвергали обратной экстракции 2-метил-2-бутанолом (4,0 мл, 9 л/кг). Объединенные обогащенные продуктом водные слои затем промывали водным NaCl (2 г/л, 4,0 мл, 9,0 л/кг), и полученный в результате органический слой концентрировали на роторном вакуумном испарителе почти досуха. Остаток затем растворяли в DCM (5,5 мл, 12 л/кг) и промывали водой (4,0 мл, 9 л/кг). Слои затем разделяли, и нижний обогащенный продуктом слой DCM фильтровали. Фильтр затем промывали DCM (2,0 мл, 4,5 л/кг) с получением раствора

(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты в DCM.

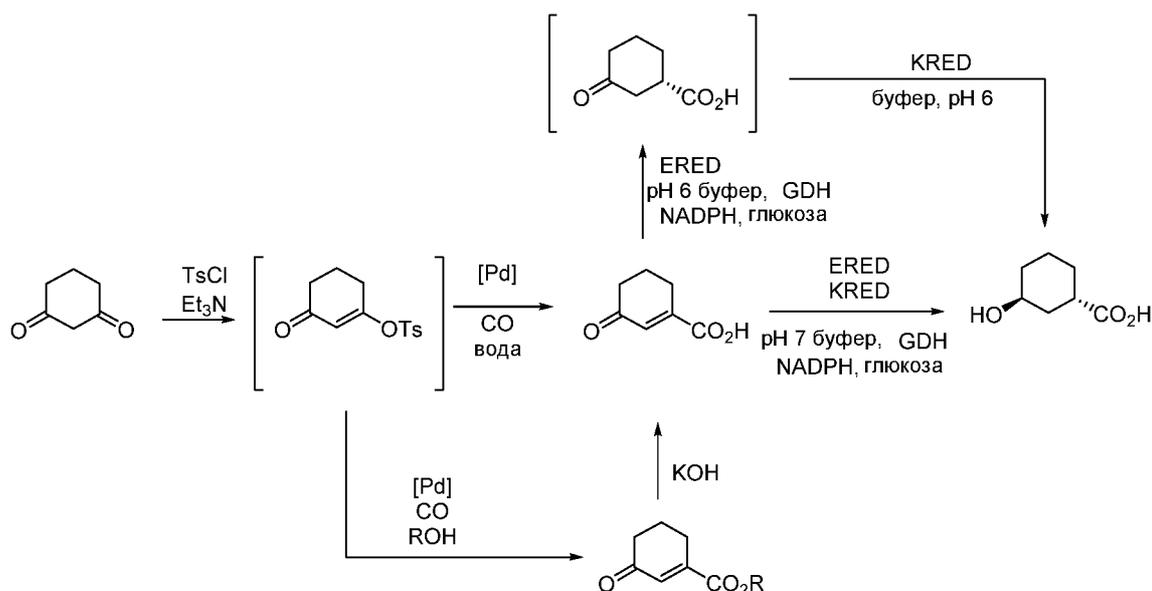
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (d,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 7,22 (d,  $J=8,5$  Гц, 1 H), 5,76 (d,  $J=9,9$  Гц, 2 H), 4,71 (br s, 1 H), 4,14 (s, 3 H), 3,28-3,22 (m, 1 H), 3,15-3,07 (m, 1 H), 2,99-2,85 (m, 3 H), 2,81 (br s, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,19-2,11 (m, 1 H), 2,09-1,86 (m, 3 H), 1,82-1,72 (m, 1 H), 1,71-1,62 (m, 3 H), 1,60-1,54 (m, 1 H), 1,48-1,38 (m, 1 H), 0,90-0,71 (m, 3 H)\*. Примечание: пик 0,90-0,71 фактически наблюдается как два уширенных синглета, каждый объединяясь до 1,5 H, поддерживая расположения API в виде смеси ротамеров в  $\text{CDCl}_3$ .  $^{13}\text{C}$  ЯМР: (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179,7, 155,8, 155,7, 150,7, 148,8, 145,3, 141,2, 129,9, 119,4, 118,9, 71,4, 55,1, 50,7, 38,0, 35,2, 35,1, 34,5, 33,8, 31,8, 29,2, 27,9, 20,8, 20,4, 20,1, 19,5, 10,84, 10,76. 27 атомов углерода (против 22 теоретических) за счет наблюдаемой смеси ротамеров. ЖХ-МС (ЭРИ) рассчитано для  $[\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5+\text{H}]^+ = 446,24$ , найдено 446,24.

Условия метода ВЭЖХ: колонка: Waters XBridge C8, 3,5 мкм, 4,6 x 150 мм; подвижная фаза А: 0,01 М  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в смеси ацетонитрил:вода (20:80); подвижная фаза В: 0,01 М  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в смеси ацетонитрил:вода:MeOH (75:5:20); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% В), 9,6 мин (25% В), 19,2 мин (100% В), 27,0 мин (100% В); скорость потока: 1,0 мл/мин; 233 нм; ВЭЖХ RT 14,20 мин.

Пример	13.	Получение	(1S,3S)-3-((2-метил-6-(1-метил-5-(((метил(пропил)карбамоил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты
--------	-----	-----------	---



В вials объемом 40 мл, снабженную магнитной мешалкой и входом для N<sub>2</sub>, последовательно загружали CDI (0,842 г, 1,8 экв.) и THF (4,0 мл, 4,0 мл/г). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли N-метилпропиламин (0,40 г, 1,89 экв.) по каплям в течение 20-45 минут. После выдерживания при 0-5°C в течение дополнительных 30 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и загружали 13-C (1,0 г, 1,0 экв., ограничивающий реагент) и 2-метил-2-бутанол (8,0 мл, 8 л/кг). Полученный в результате раствор затем нагревали до 45-50°C и добавляли KOtBu (20 масс.% в THF, 3,8 мл, 2,4 экв.) по каплям в течение 45 мин с помощью шприцевого насоса. Через дополнительные 2 часа полученную в результате жидкую реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли воду (3,0 мл, 3 л/кг). Затем добавляли 6 н. водную HCl (2,4 мл, 2,4 л/кг) по каплям, чтобы довести pH водного слоя до 4,0 (целевой pH 3,0-4,5). Нижний водный слой удаляли, и обогащенный продуктом органический слой затем промывали водным NaCl (3 г/л, 3,0 мл, 3,0 л/кг) с получением раствора конечного продукта в *t*-AmOH. Биокаталитический синтез (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты:



#### Пример 14. Получение 3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил 4-метилбензолсульфоната

В реактор Chemglass объемом 5 л в атмосфере азота последовательно загружали 1,3-циклогександион (140,0 г, 1249 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент), *p*-толуолсульфонилхлорид (250,0 г, 1311 ммоль, 1,05 экв.) и этилацетат (1400 мл, 10 л/кг). Полученную в результате суспензию затем охлаждали до 0-5°C и добавляли триметиламин (151,6 г, 1498 ммоль, 1,2 экв.) по каплям с помощью капельной воронки в течение ~35 минут, поддерживая внутреннюю температуру < 10°C. После завершения добавления капельную воронку промывали этилацетатом (10 мл, 1 л/кг). После выдерживания при 0-5°C в течение дополнительного 1 ч реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды. После выдерживания в течение ночи добавляли воду (700 мл, 5 л/кг) и этилацетат (700 мл, 5 л/кг), и полученные в результате слои разделяли. Верхний обогащенный продуктом органический слой затем промывали хлоридом натрия (14 масс.%) в воде (140 мл, 2 л/кг), и полученный в результате обогащенный продуктом органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub> (140 г, 1 кг/кг), фильтровали и промывали этилацетатом (78 мл, 0,6 л/кг) с получением неочищенного раствора целевого вещества в EtOAc. Было определено, что раствор содержит ~15,6 масс.% 3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил 4-метилбензолсульфоната на основе сравнения пиков целевого продукта и этилацетата, рассчитанного на основе общей массы раствора 2114,36 г = 329 г целевого продукта (99% выход раствора).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, *J* = 8,3 Гц, 2 H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Гц, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 2,41-2,38 (m, 5 H), 2,25-2,22 (m, 2 H), 1,93-1,87 (m, 2 H).

Условия метода ВЭЖХ: колонка: Supelco Ascentis Express C18, 50 x 2,1 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в смеси ацетонитрил:вода (5:95); подвижная фаза В: 0,05%

TFA в смеси ацетонитрил:вода (95:5); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% B), 2,0 мин (100% B), 2,5 мин (100% B); скорость потока: 1,0 мл/мин; 232 нм; УВЭЖХ RT 1,35 мин.

#### Пример 15. Получение метил 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоксилата

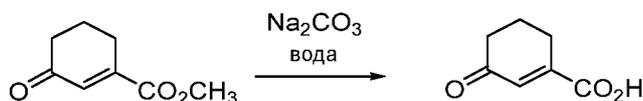
Готовили смесь ацетата палладия (II) (935,0 мг, 4,165 ммоль, 0,05 экв.), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (2,06 г, 4,99 ммоль, 0,06 экв.) и метанола (40 мл, 1,8 л/кг). В автоклавный реактор объемом 300 мл загружали 3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил 4-метилбензолсульфонат в EtOAc (раствор 141,7 г, ~15,6 масс.%, 22,1 г 3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил 4-метилбензолсульфоната, 83,03 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент). В автоклав загружали смесь Pd(OAc)<sub>2</sub>/DPPP/MeOH с последующим добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина. Автоклав герметично закрывали и продували азотом 30 psi 3 раза с последующим продуванием монооксидом углерода 3 раза. В автоклаве затем поднимали давление до 30 psi и нагревали до 60°C при перемешивании со скоростью 700 об/мин. Через 15 часов автоклав продували азотом, и содержимое переносили в бутылку из янтарного стекла. Описанный выше процесс затем дополнительно повторяли 7 раз, и все 8 реакционных потоков объединяли для очистки (теоретический выход продукта = 102,35 г). Объединенные реакционные смеси концентрировали под вакуумом, и в полученный в результате остаток сначала загружали *n*-гептан (160 мл), EtOAc (80 мл) и воду (160 мл). Остаток не растворился полностью, и надосадочные жидкости сливали и сохраняли. Оставшийся остаток затем растворяли путем добавления EtOAc (240 мл), воды (160 мл) и нагреванием до 40°C. Сохраненную смесь *n*-гептан/EtOAc/вода затем добавляли в двухфазный раствор EtOAc/вода, и слои разделяли. Нижний водный слой подвергали обратной экстракции со смесью *n*-гептана (160 мл) и EtOAc (160 мл). Объединенные органические слои затем концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением 110,39 г оранжевого остатка. Остаток затем растворяли в EtOAc (200 мл), добавляли силикагель 60 (150 г), фильтровали и промывали EtOAc (160 мл). Объединенные фильтраты концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением 98,16 г оранжевой жидкости, которую затем очищали с помощью хроматографии ISCO, применяя DCM/EtOAc в качестве подвижной фазы, с получением 79,16 г (77% выход) метил 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоксилата в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,74 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,61-2,58 (m, 2 H), 2,47-2,44 (m, 2 H), 2,10-2,03 (m, 2 H).

Условия метода ВЭЖХ: колонка: Acquity UPLC HSS C18, 50 x 2,1 мм, 1,8 мкм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в смеси ацетонитрил:вода (5:95); подвижная фаза В: 0,05% TFA в смеси

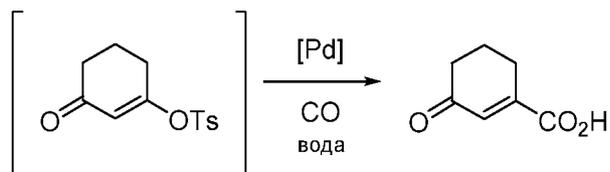
ацетонитрил:вода (95:5); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% В), 2,0 мин (100% В), 2,5 мин (100% В); скорость потока: 1,0 мл/мин; 240 нм; УВЭЖХ RT 1,16 мин.

Пример 16. Получение 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты



В чистый реактор объемом 500 мл загружали карбонат натрия (54,6 г, 515 ммоль, 1,2 экв.) и воду (400 мл, ~6 л/кг). После завершения растворения загружали метил 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоксилат (69,58 г, 429 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент) и нагревали до 35°C. Через ~24 ч добавляли дополнительную воду (70 мл, ~1 л/кг) и отделяли нижний водный слой от небольшого количества верхнего слоя оранжевого масла. Медленно добавляли 3 н. водную HCl до достижения pH ~1, и затем подвергали обратной экстракции с DCM (5 x 100 мл). Объединенные органические слои затем высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением 46,72 г желтых твердых веществ. В твердые вещества затем добавляли DCM (125 мл, ~1,8 л/кг), нагревали до 30-35°C и затем добавляли *n*-гептан (650 мл, ~9,3 л/кг) по каплям в течение > 1 ч, чтобы вызвать кристаллизацию. Полученную в результате суспензию затем фильтровали, промывали *n*-гептаном (2 x 50 мл, 2 x 0,7 л/кг) и высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением 42,60 г (67% выход) 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества.

Альтернативно,



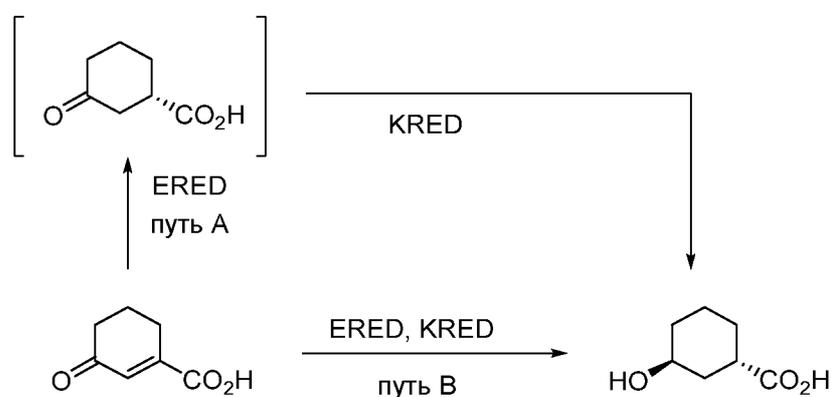
В виалу высокого давления объемом 4 мл в перчаточной камере загружали маточный раствор Pd(DPPP)Cl<sub>2</sub> в DCE (раствор 337,5 мг, приготовлен с 1,67 г DCE и 7,96 мг Pd(DPPP)Cl<sub>2</sub>, что соответствует 1,60 мг Pd(DPPP)Cl<sub>2</sub>, 0,0027 ммоль, 0,04 экв.) и раствор 3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил 4-метилбензолсульфоната в EtOAc (раствор 150 мг, ~13,4 масс.%, 20,1 мг 3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил 4-метилбензолсульфоната, 0,075 ммоль, 1,0 экв., ограничивающий реагент). Смесь концентрировали досуха (Genevac, полный вакуум, ~1 ч) и затем последовательно добавляли KOAc (18,4 мг, 0,187 ммоль, 2,5 экв.) и влажный CH<sub>3</sub>CN (0,75 мл, приготовленный маточный раствор с 3,7 мл CH<sub>3</sub>CN и 67,5 мг воды, что соответствует ~10 экв. воды). Виалу затем герметично закрывали и 3 раза продували/удаляли азот при давлении 30 psi. В виале затем поднимали давление

монооксида углерода до 55 psi и нагревали до 60°C, поместив на орбитальный шейкер при скорости 500 об/мин. Через > 12 ч виалу вентилировали/помещали обратно в атмосферу азота с предположительным получением 99 AP 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты по данным анализа СВЭЖХ.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (t, J= 1,9 Гц, 1 H), 2,61 (td, J= 6,1, 1,9 Гц, 2 H), 2,52-2,47 (m, 2 H), 2,14-2,06 (m, 2 H).

Условия метода ВЭЖХ: колонка: Acquity UPLC HSS C18, 50 x 2,1 мм, 1,8 мкм; подвижная фаза А: 0,05% TFA в смеси ацетонитрил:вода (5:95); подвижная фаза В: 0,05% TFA в смеси ацетонитрил:вода (95:5); температура: 40°C; градиент: 0 мин (0% В), 2,0 мин (100% В), 2,5 мин (100% В); скорость потока: 1,0 мл/мин; 240 нм; УВЭЖХ RT 0,85 мин.

Пример 17. (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновая кислота



Ступенчатая реакция (Путь А):

В реактор объемом 50 мл добавляли ERED-302 (450 мг, 45 масс.%), GDH-105 (100 мг, 10 масс.%) и NADPH (50 мг, 0,05 масс.%). Затем добавляли 0,5 М натрий-фосфатный буфер pH 8,0 (17 мл, 17 л/кг) и начинали перемешивать при 500 об/мин. Реакцию выдерживали в течение 30 минут до растворения биокатализаторов. Затем проверяли pH и доводили до pH 8,0 с помощью 2,5 М NaOH с последующим добавлением D-глюкозы (3,75 г, 3 экв.). В этот момент устанавливали температуру 32,5°C и применяли pH-стат для поддержания pH реакции равным 8,0. Во второй сосуд загружали 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоновую кислоту (1,0 г, ограничивающий реагент), 0,5 М натрий-фосфатного буфера с pH 8,0 (3 мл, 3 л/кг) и перемешивали в течение 10 минут. pH этого раствора затем доводили до pH 8,0 путем добавления 2,5 М NaOH. Этот раствор затем загружали в раствор биокатализатора в течение 6 часов с помощью шприцевого насоса. Через 16 часов реакцию считали завершенной (<1 LCAP 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты), и загружали 4 М водной HCl, чтобы довести pH до 6,0. Затем добавляли раствор KRED-P2-G03 (200 мг, 20 масс.%) в 0,4 М натрий-фосфатного буфера (1 мл, 1 л/кг), чтобы поддерживать pH = 6,0.

Через 16 ч реакцию считали завершенной (<1 LCAP 3-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты).

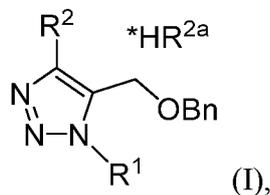
Каскадная реакция (Путь В):

В реактор объемом 100 мл добавляли ERED-302 (750 мг, 45 масс.%), GDH-105 (100 мг, 10 масс.%), NADPH (50 мг, 0,05 масс.%) и KRED-P2-G03 (100 мг, 10 масс.%). Затем добавляли 0,5 М натрий-фосфатного буфера pH 7,0 (57 мл, 57 л/кг) и перемешивали со скоростью 500 об/мин. Реакцию выдерживали в течение 30 минут до растворения биокатализаторов. Затем pH доводили до pH 7,0 с помощью 2,5 М водного NaOH с последующим добавлением D-глюкозы (3,75 г, 2 экв.). В этот момент устанавливали температуру 32,5°C, и применяли pH-стат для поддержания pH реакции равным 7,0. Во второй сосуд загружали BMT- 203387-01 (1,0 г, ограничивающий реагент), 0,5 М натрий-фосфатного буфера с pH 8,0 (3 мл, 3 л/кг) и перемешивали в течение 10 минут. pH этого раствора затем доводили до pH 7,0 путем добавления 2,5 М NaOH. Этот раствор затем загружали в раствор биокатализатора в течение 6 часов с помощью шприцевого насоса. Через 16 часов реакцию считали завершенной (>99 LCAP (1S,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты).

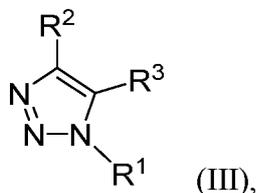
Аналитическое исследование: рабочая концентрация 1 мг/мл, объем пробы: 1 мкл. Колонка: DB-FFAP 15 мм x 0,32 мм x 0,50 мкм, газ-носитель: гелий, скорость потока: 1,4 мл/мин (постоянный поток); температура на входе: 250°C, режим ввода: деление, коэффициент деления потока: 10, скорость деления потока: 14. Температура термостата: 50°C, 1 минута удерживание, затем 10°C/мин до 230°C, 3 минуты удерживание, затем 20°C/мин до 250°C, удерживание 2 минуты (время анализа 25 минут). Тип детектора: FID, температура детектора: 250°C, расход горючего газа: 30 мл/мин, расход окислителя: 300 мл/мин, вспомогательный газ: гелий, расход вспомогательного газа: 30 мл/мин.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения Формулы (I):



где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и R<sup>2</sup> и R<sup>2a</sup> представляют собой галоген; включающий контактирование соединения Формулы (III):



где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; R<sup>2</sup> представляет собой галоген; и R<sup>3</sup> представляет собой галоген;

с Реагентом 2, который представляет собой органолитий, в Растворителе 2, который представляет собой полярный апротонный или неполярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для реакции обмена галоген-литий; с последующим алкилирующим агентом в Растворителе 3, который представляет собой полярный, полярный апротонный или неполярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для реакции алкилирования; с последующей сильной кислотой для получения соединения Формулы (I).

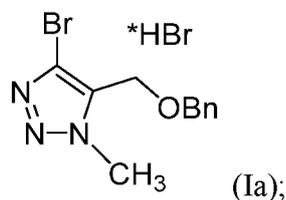
2. Способ по п. 1 получения соединения Формулы (I):

включающий контактирование соединения Формулы (III) с Реагентом 2, выбранным из n-BuLi, n-HexLi и PhLi, в Растворителе 2, выбранном из гексанов, THF, MeTHF и смеси вышеуказанных растворителей;

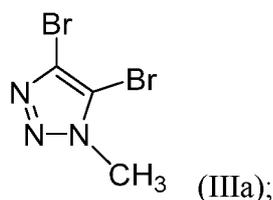
в течение времени и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для реакции обмена галоген-литий; с последующим алкилирующим агентом, выбранным из бензил хлорметилового эфира, в течение времени и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для алкилирования, и сильной кислотой, выбранной из HBr в уксусной кислоте или смеси

ацетилбромида и 2-пропанола, в Растворителе 3, выбранном из THF, CH<sub>3</sub>CN, IPAc, MeTHF и смеси вышеуказанных растворителей, с получением соединения Формулы (I).

3. Способ по п. 1 или п. 2 получения соединения Формулы (Ia):



включающий контактирование соединения Формулы (IIIa):

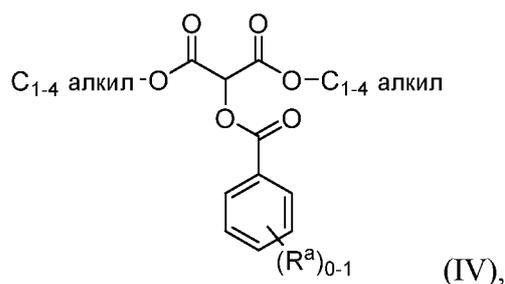


с n-BuLi в гексанах;

в течение < 1 часа и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для реакции обмена галоген-литий, с последующим бензил хлорметилловым эфиром;

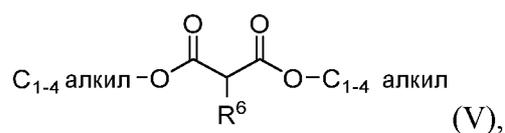
в течение от 5 до 24 часов и при температуре от -30 до -10°C, достаточной для алкилирования, и 33 масс.% HBr в уксусной кислоте в CH<sub>3</sub>CN, с получением соединения Формулы (Ia).

4. Способ получения соединения Формулы (IV) или его соли:



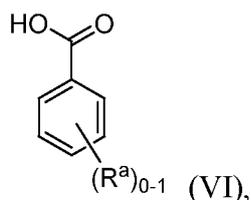
где R<sup>a</sup> представляет собой -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>;

включающий контактирование соединения Формулы (V):



где R<sup>6</sup> представляет собой галоген;

с соединением Формулы (VI) или его солью:

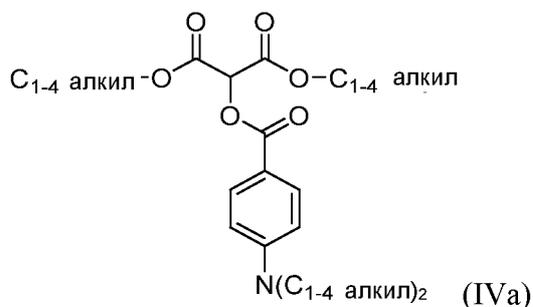


где  $R^a$  представляет собой  $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ ;

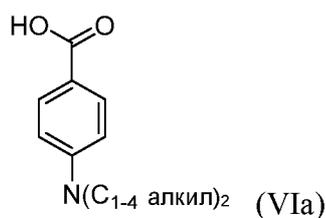
в присутствии неорганического основания и катализатора межфазного переноса в Растворителе 4, который представляет собой полярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (IV) или его соли.

5. Способ по п. 4 получения соединения Формулы (IVa) или его соли:



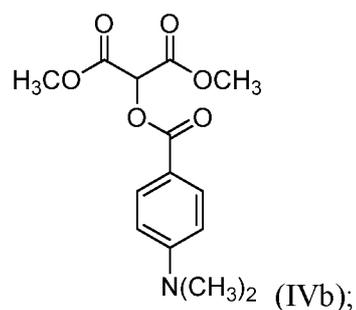
включающий контактирование соединения Формулы (V) с соединением Формулы (VIa) или его солью:



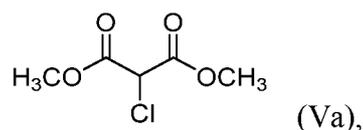
в присутствии  $KHCO_3$  и  $(C_{1-4} \text{ алкил})_4NBг$  в Растворителе 4, выбранном из DMF,  $CH_3CN$ , NMP, DMAc, HMPA, DMPU, DME, THF и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 25 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (IVa) или его соли.

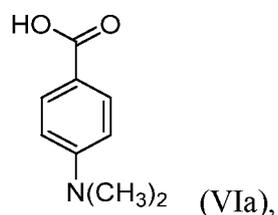
6. Способ получения соединения Формулы (IVb):



включающий контактирование соединения Формулы (Va):



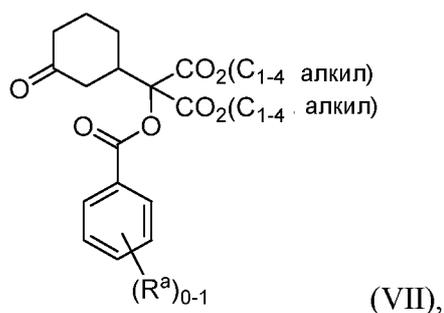
с соединением Формулы (VIa):



в присутствии  $\text{KHCO}_3$  и  $(\text{Et})_4\text{NBr}$  в DMF;

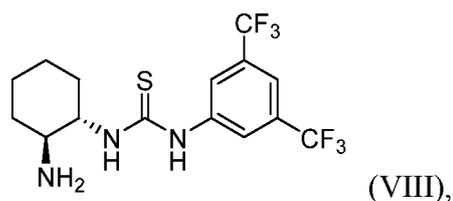
в течение от 4 до 72 часов и при температуре от 25 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (IVb).

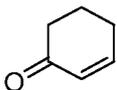
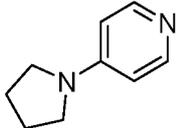
7. Способ получения соединения Формулы (VII) или его стереоизомера или соли:



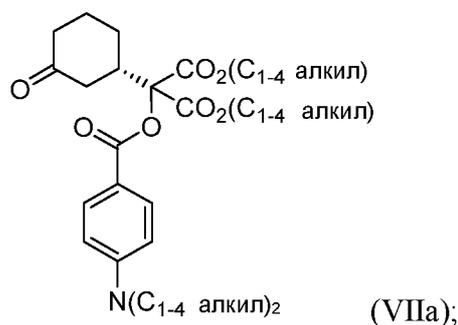
где  $\text{R}^a$  представляет собой  $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$ ;

включающий контактирование соединения Формулы (VIII) или его соли:

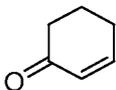
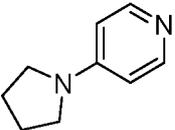


в присутствии  и сокатализатора, выбранного из  и 4-DMAP, на водной основе или без нее в Растворителе 5, который представляет собой неполярный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей; в течение времени и при температуре, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (VII) или его стереоизомера или соли.

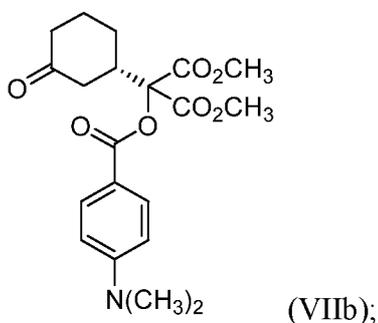
8. Способ по п. 7 получения соединения Формулы (VIIa) или его соли:



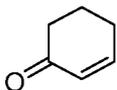
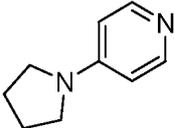
включающий контактирование соединения Формулы (VIII) или его соли;

в присутствии  и  с или без водным КОН в Растворителе 5, выбранным из толуола, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, трифтортолуола, 1,2-дихлорбензола и смеси вышеуказанных растворителей; в течение времени и при температуре от 25 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (VIIa) или его соли.

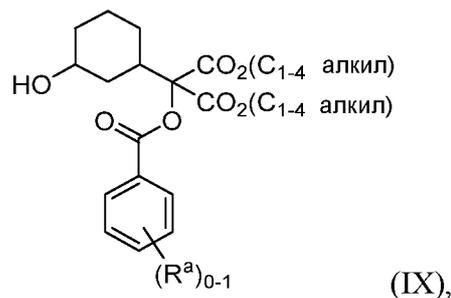
9. Способ по п. 7 или п. 8 получения соединения Формулы (VIIb):



включающий контактирование соединения Формулы (VIII) или его соли;

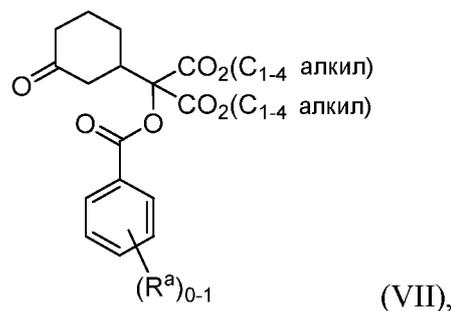
в присутствии  и  с или без водным КОН в толуоле; в течение от 24 до 48 часов и при температуре от 25 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (VIIb).

10. Способ получения соединения Формулы (IX) или его стереоизомера или соли:



где R<sup>a</sup> представляет собой -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>;

включающий контактирование соединения Формулы (VII) или его соли:

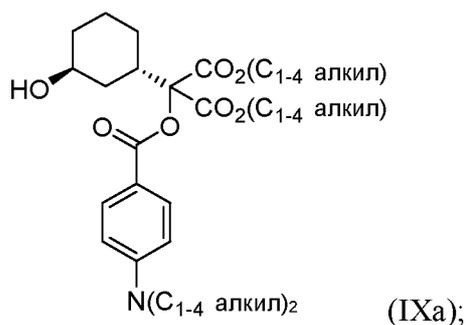


где R<sup>a</sup> представляет собой -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>;

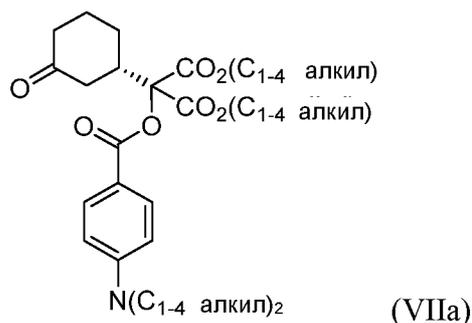
с катализатором на основе переходного металла в присутствии двухосновной кислоты в Растворителе б, который представляет собой протонный или полярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для восстановления кетонов, с получением соединения Формулы (IX) или его стереоизомера или соли.

11. Способ по п. 10 получения соединения Формулы (IXa) или его соли:



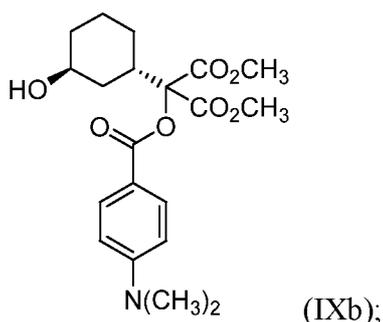
включающий контактирование соединения Формулы (VIIa) или его соли:



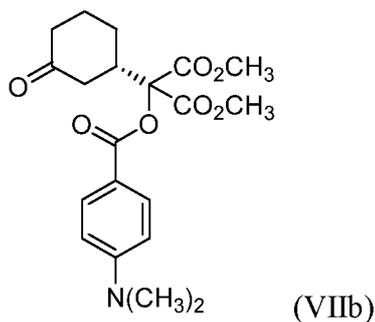
с катализатором на основе переходного металла, выбранным из  $\text{IrCl}_4$ ,  $\text{IrCl}_4$ \*гидрата или  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , в присутствии фосфористой кислоты в Растворителе б, выбранном из IPA, MeOH, EtOH, t-AmOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , NMP, DMF, DMAc, сульфолана и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 65 до 100°C, достаточной для восстановления кетонов, с получением соединения Формулы (IXa) или его соли.

12. Способ по п. 10 или п. 11 получения соединения Формулы (IXb):



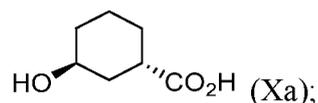
включающий контактирование соединения Формулы (VIIb):



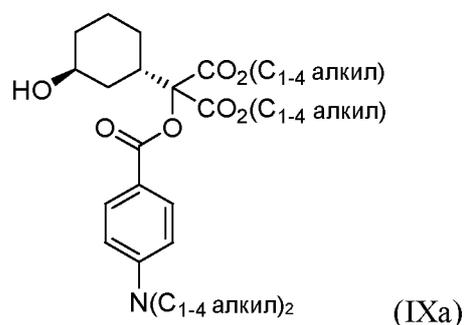
с  $\text{IrCl}_4$ \*гидратом или  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  в присутствии фосфористой кислоты в IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  или смеси вышеуказанных растворителей;

в течение от 24 до 96 часов и при температуре от 80 до 85°C, достаточной для восстановления кетонов, с получением соединения Формулы (IXb).

13. Способ получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

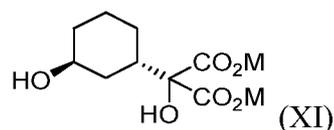


включающий (1) контактирование соединения Формулы (IXa) или его соли:



с Реагентом 3, выбранным из NaOH, KOH, LiOH, тетраалкиламмония гидроксида и их смеси, в водном растворе  $\text{R}^7\text{-OH}$ , где  $\text{R}^7$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

в течение до 48 часов при температуре от 80 до 85°C, достаточной для гидролиза всех трех сложноэфирных фрагментов, с получением соединения Формулы (XI);



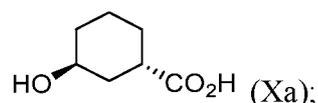
где M выбран из металла, выбранного из Li, Na и K, и тетраалкиламмония;

(2) контактирование с кислотой в протонном растворителе; и

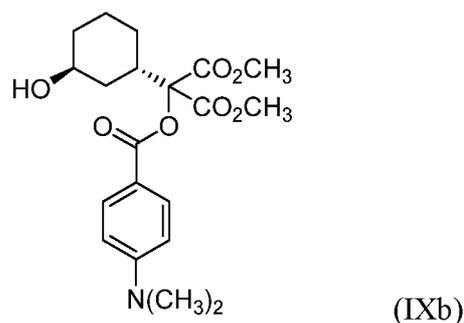
(3) контактирование с иодной кислотой в протонном растворителе;

в течение до 48 часов при температуре от 20 до 25°C, достаточной для окисления, с получением соединения Формулы (Xa) или его соли.

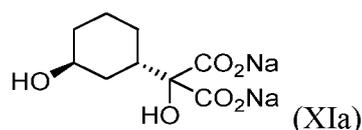
14. Способ по п. 13 получения соединения Формулы (Xa):



включающий (1) контактирование соединения Формулы (IXb) или его соли:



с NaOH в водном растворе IPA в течение, по меньшей мере, 12 часов при температуре от 80 до 85°C, достаточной для получения соединения Формулы (XIa);

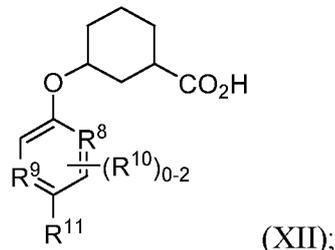


(2) контактирование с водной HCl; и

(3) контактирование с иодной кислотой в водном растворе IPA;

в течение до 48 часов при температуре от 20 до 25°C, достаточной для окисления, с получением соединения Формулы (Xa).

15. Способ получения соединения Формулы (XII) или его стереоизомера или соли:

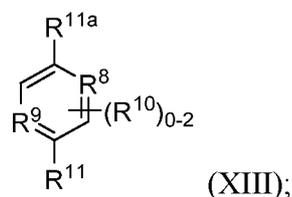


где R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

R<sup>10</sup> независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

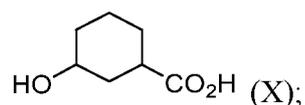
R<sup>11</sup> независимо представляет собой Br, Cl или I;

включающий контактирование соединения Формулы (XIII) или его соли:



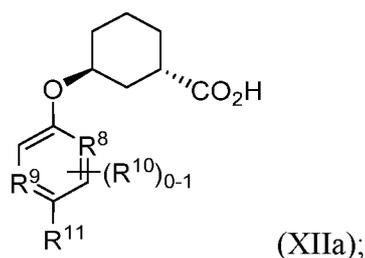
где R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> являются такими же, как указано выше в Формуле (XII), и R<sup>11a</sup> представляет собой галоген;

с соединением Формулы (X) или его стереоизомером или солью:

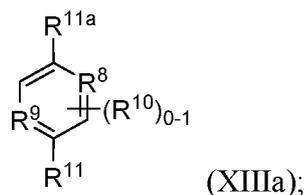


в присутствии алкоксида металла в Растворителе 7, который представляет собой полярный апротонный или неполярный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей; в течение времени и при температуре, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (XII) или его стереоизомера или соли.

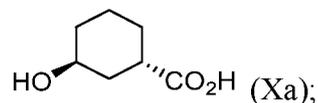
16. Способ по п. 15 получения соединения Формулы (XIIa) или его соли:



включающий контактирование соединения Формулы (XIIIa) или его соли:

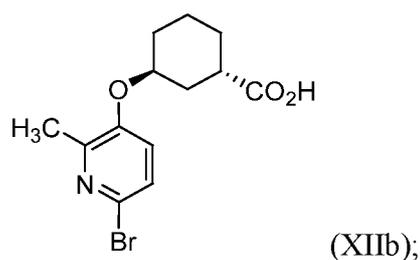


с соединением Формулы (Xa) или его солью:

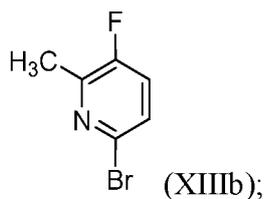


в присутствии алкоксида металла, выбранного из KOtBu, KHMDS, NaHMDS и амилата калия, в Растворителе 7, выбранном из DMF, MTBE, DMAc, NMP, DMPU, THF, 2-MeTHF, CPME, диизопропилового эфира, толуола и смеси вышеуказанных растворителей; в течение времени и при температуре от 20 до 35°C, достаточной для завершения реакции, с получением соединения Формулы (XIIa) или его соли.

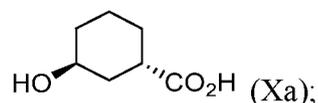
17. Способ по п. 15 или п. 16 получения соединения Формулы (XIIb) или его соли:



включающий контактирование соединения Формулы (XIIIb) или его соли:



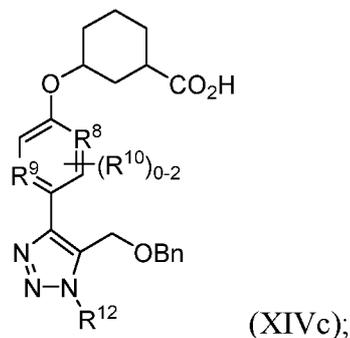
с соединением Формулы (Ха) или его солью:



в присутствии KOtBu в смеси DMF/MTBE;

в течение от 18 до > 48 часов и при температуре от 20 до 35°C, достаточной для замещения фторида, с получением соединения Формулы (XIIIb) или его соли.

18. Способ получения соединения Формулы (XIVc) или его стереоизомера или соли:

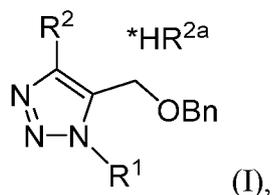


где R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

R<sup>10</sup> независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

включающий (1) контактирование соединения Формулы (I):

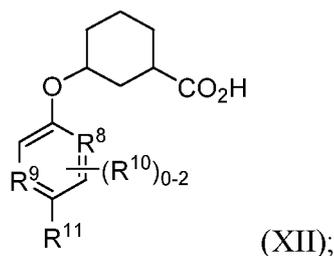


где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, и R<sup>2</sup> и R<sup>2a</sup> представляют собой галоген;

с металлоорганическим реагентом и с неорганическим реагентом или без него в Растворителе 8, который представляет собой полярный апротонный или неполярный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для реакции обмена галоген-металл; затем

(2) контактирование соединения Формулы (XII) или его стереоизомера или соли:



где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

$R^{11}$  представляет собой Br или Cl;

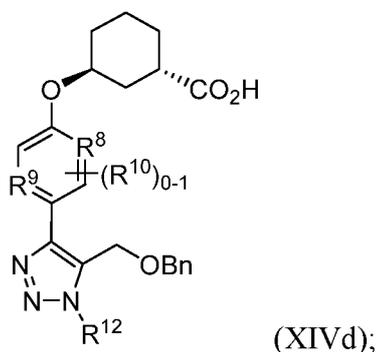
с продуктом реакции обмена галоген-металл и палладиевым катализатором в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре, достаточной для C-C сочетания; и

(3) контактирование с металлсвязывающим агентом в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре, достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVc) или его стереоизомера или соли.

19. Способ по п. 18 получения соединения Формулы (XIVd) или его соли:



где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-4</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

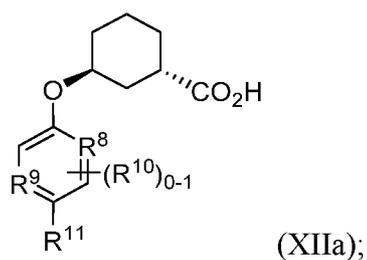
$R^{12}$  представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

включающий (1) контактирование соединения Формулы (I),

с металлоорганическим реагентом, который представляет собой реактив Гриньяра, выбранный из *i*-PrMgCl, *i*-PrMgCl\*LiCl и *i*-PrMgBr, или литийорганический реагент, выбранный из метиллития, *n*-бутиллития, изопропиллития, *втор*-бутиллития, *трет*-бутиллития и фениллития; с неорганическим реагентом или без него, выбранного из ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub> и ZnI<sub>2</sub>, в Растворителе 8, выбранном из THF, 2-MeTHF, DMF, DMA, DMPU, NMP, 1,4-диоксана и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для реакции обмена галоген-металл и образования цинкорганического соединения;

(2) контактирование соединения Формулы (XIIa) или его соли:



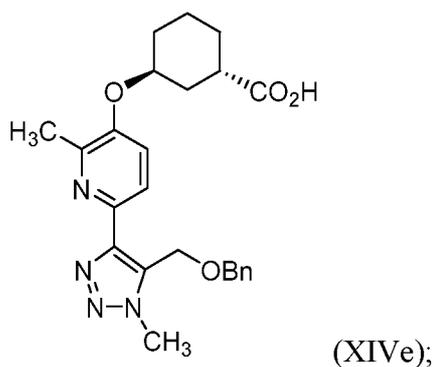
с продуктом реакции обмена галоген-металл, который представляет собой металлоорганический реагент, и палладиевым катализатором, выбранным из PdCl<sub>2</sub>(Xantphos), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> или Pd(OAc)<sub>2</sub>+Brettphos, BINAP, dppf, DPEPhos и Xantphos, в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре от -5 до 40°C, достаточной для C-C сочетания; и

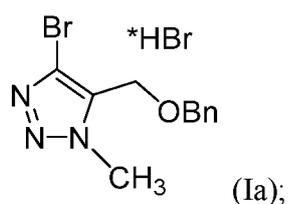
(3) контактирование с металлсвязывающим агентом, выбранным из тринатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты или динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, в Растворителе 8;

в течение времени и при температуре от -5 до 25°C, достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVd) или его соли.

20. Способ по п. 18 или п. 19 получения соединения Формулы (XIVe), выделенного в виде либо свободной кислоты, либо ее соли, выбранной из соли калия, тетраметиламмония, трет-бутиламина, дициклогексиламина и трометамина:



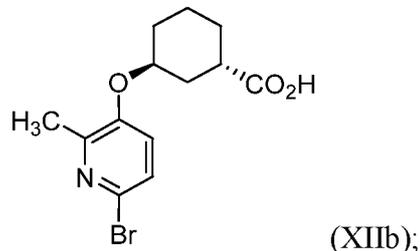
включающий (1) контактирование соединения Формулы (Ia):



с *i*-PrMgCl (2,15 M в THF) с или без ZnCl<sub>2</sub> в THF;

в течение времени и при температуре от  $-5$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , достаточной для реакции обмена галоген-металл и образования цинкорганического соединения (в случае присутствия  $\text{ZnCl}_2$ );

(2) контактирование соединения Формулы (XIIb) или его соли:



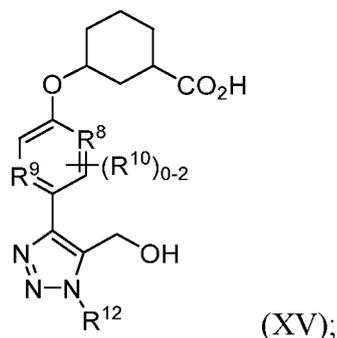
с  $i\text{-PrMgCl}$  (2,15 М в THF) с или без  $\text{ZnCl}_2$ , Реагентом органомагний (или органоцинк) и  $\text{PdCl}_2(\text{Xantphos})$  в THF;

в течение  $> 12$  часов и при температуре от  $-5$  до  $40^{\circ}\text{C}$ , достаточной для C-C сочетания; и

(3) последовательное контактирование с тринатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты или динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты в смеси растворителя THF с или без перкарбонатом натрия и бисульфитом натрия (или метабисульфитом натрия);

в течение  $> 1$  часа и при температуре от  $-5$  до  $25^{\circ}\text{C}$ , достаточной для остановки реакции, с получением соединения Формулы (XIVe), затем выделенного в виде либо свободной кислоты, либо ее соли, выбранной из соли калия, тетраметиламмония, трет-бутиламина, дициклогексиламина и трометамина.

21. Способ получения соединения Формулы (XV) или его стереоизомера или соли:

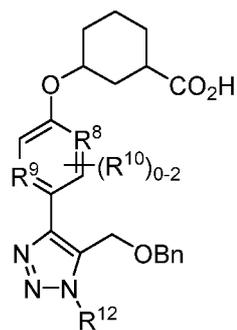


где  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  независимо представляют собой N, CH или  $\text{C}(\text{C}_{1-6}$  алкил);

$\text{R}^{10}$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил или галоген; и

$\text{R}^{12}$  представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил;

включающий контактирование соединения Формулы (XIVc) или его стереоизомера или соли:

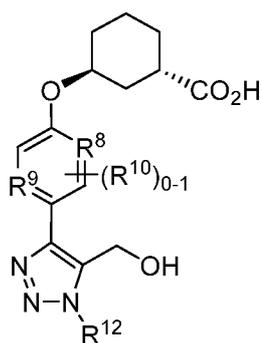


(XIVc);

с катализатором на основе переходного металла и с или без неорганической или органической кислотой в Растворителе 9, который представляет собой полярный протонный или полярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для гидрогенолиза, с получением соединения Формулы (XV) или его стереоизомера или соли.

22. Способ по п. 21 получения соединения Формулы (XVa) или его соли:



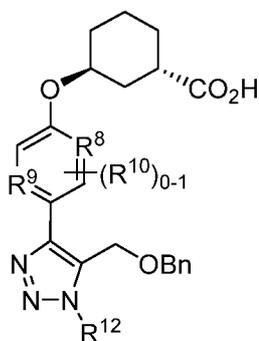
(XVa);

где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-4}$  алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген; и

$R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

включающий контактирование соединения Формулы (XIVd) или его соли:

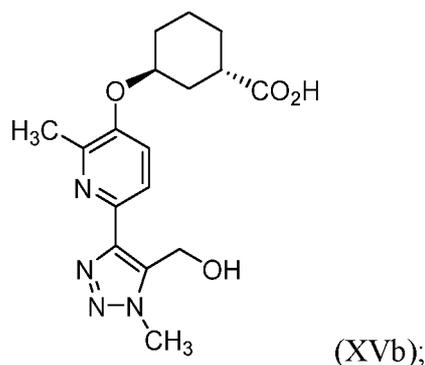


(XIVd);

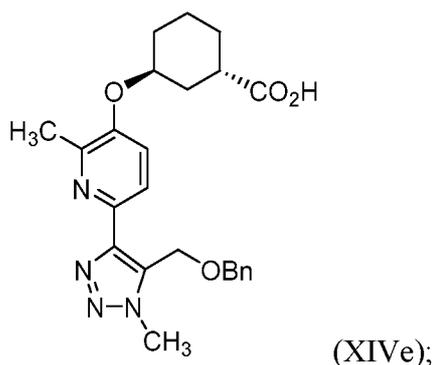
с катализатором на основе переходного металла, выбранным из 5-20 масс.% Pd/C, с или без неорганической или органической кислотой, выбранной из лимонной кислоты, щавелевой

кислоты,  $H_2SO_4$ , в Растворителе 9, выбранном из EtOH, MeOH, воды, THF, DMAc, NMP, IPA, *t*-AmOH, MeTHF, DMF,  $CH_3CN$ , EtOAc, IPOAc и смеси вышеуказанных растворителей; в течение времени и при температуре от 20 до 60°C, достаточной для гидрогенолиза, с получением соединения Формулы (XVa) или его соли.

23. Способ по п. 21 или п. 22 получения соединения Формулы (XVb):

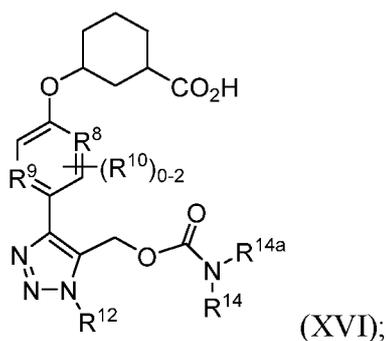


включающий контактирование соединения Формулы (XIVe) или его соли:



с 10 масс.% Pd/C и с или без лимонной кислотой в Растворителе 9, выбранном из EtOH, MeOH, воды, THF, DMAc, NMP и смеси вышеуказанных растворителей; в течение > 12 часов и при температуре от 20 до 60°C, достаточной для гидрогенолиза, с получением соединения Формулы (XVb).

24. Способ получения соединения Формулы (XVI) или его стереоизомера или соли:



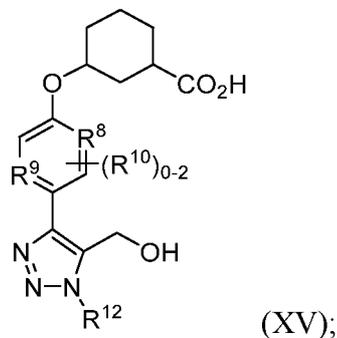
где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-6}$  алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген;

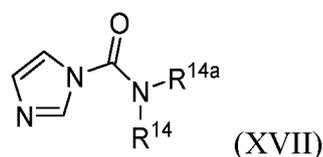
$R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил; и

$R^{14}$  и  $R^{14a}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$  алкил;

включающий контактирование соединения Формулы (XV) или его стереоизомера или соли:



с соединением Формулы (XVII) или его солью:

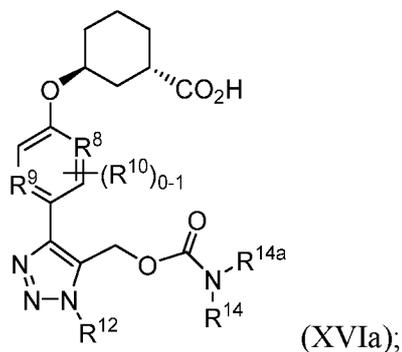


где  $R^{14}$  и  $R^{14a}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$  алкил;

в присутствии алкоксида металла в Растворителе 9, который представляет собой полярный протонный или полярный апротонный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре, достаточной для образования карбамата, с получением соединения Формулы (XVI) или его стереоизомера или соли.

25. Способ по п. 24 получения соединения Формулы (XVIa) или его соли:



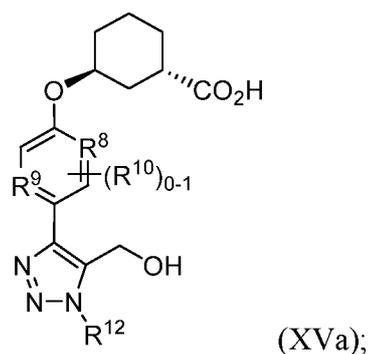
где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-4}$  алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген;

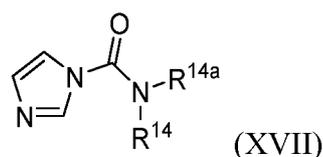
$R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил; и

$R^{14}$  и  $R^{14a}$  независимо представляют собой  $C_{1-4}$  алкил;

включающий контактирование соединения Формулы (XVa) или его соли:



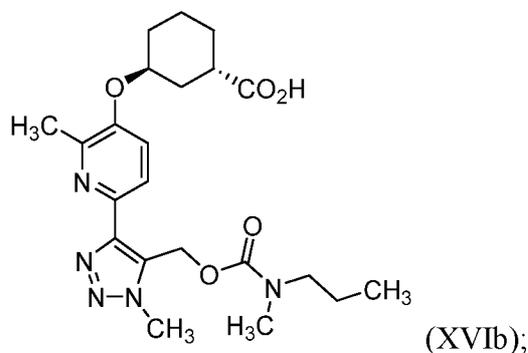
с соединением Формулы (XVII) или его солью:



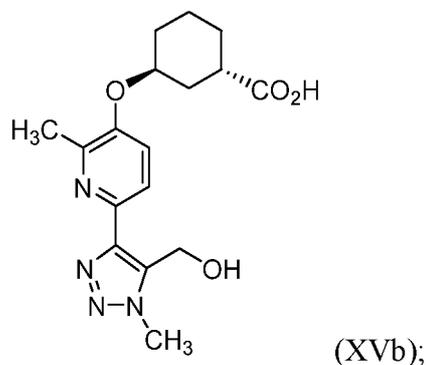
в присутствии алкоксида металла, выбранного из KOtBu (20 масс.% в THF) или KOtBu (1 М в THF), в Растворителе 9, выбранном из t-AmOH, DMF, THF, CH<sub>3</sub>CN, MEK, NMP, DMAc, ацетона, МВК, 2-МеТНФ и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от 20 до 75°C, достаточной для образования карбамата, с получением соединения Формулы (XVIa) или его соли.

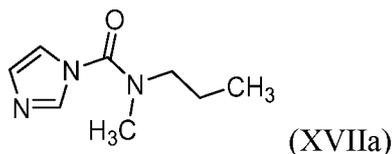
26. Способ по п. 24 или п. 25 получения соединения Формулы (XVIb) или его соли:



включающий контактирование соединения Формулы (XVb) или его соли:



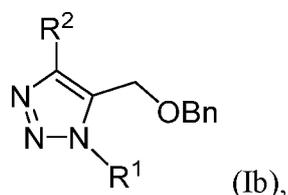
с соединением Формулы (XVIIa) или его солью:



в присутствии KOtBu (20 масс.% в THF) в Растворителе 9, выбранном из *t*-AmOH, DMF, THF, CH<sub>3</sub>CN, MEK и смеси вышеуказанных растворителей;

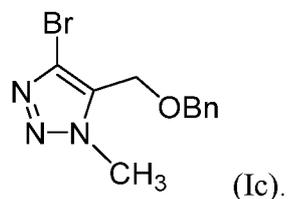
в течение времени и при температуре от 20 до 75°C, достаточной для образования карбамата, с получением соединения Формулы (XVIIb) или его соли.

27. Соединение Формулы (Ib) или его соль:

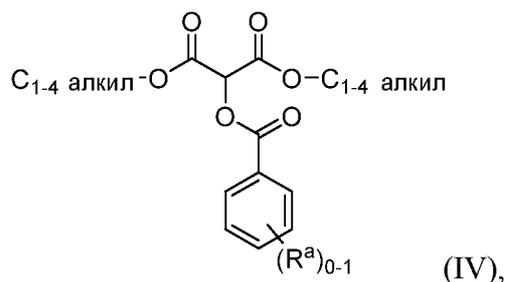


где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил; и R<sup>2</sup> представляет собой галоген.

28. Соединение по п. 27, где соединение имеет Формулу (Ic), или его соль:

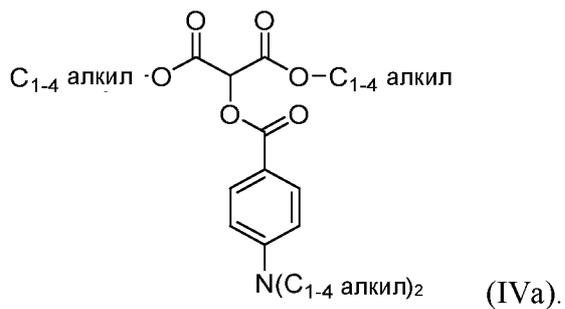


29. Соединение Формулы (IV) или его соль:

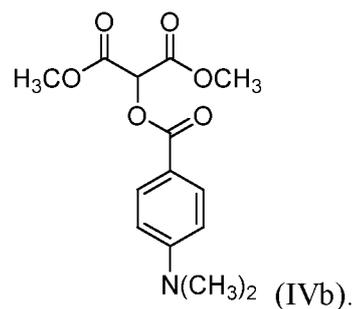


где R<sup>a</sup> представляет собой -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>.

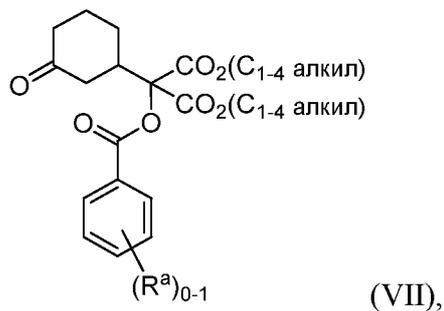
30. Соединение по п. 29, где соединение имеет Формулу (IVa), или его соль:



31. Соединение по п. 29 или п. 30, где соединение имеет Формулу (IVb), или его соль:

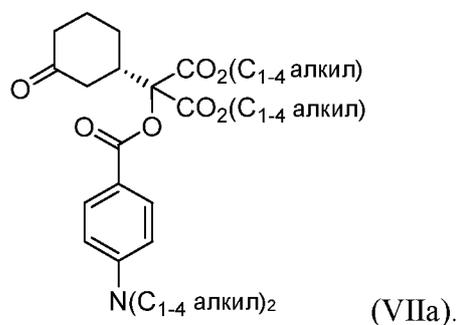


32. Соединение Формулы (VII) или его соль:

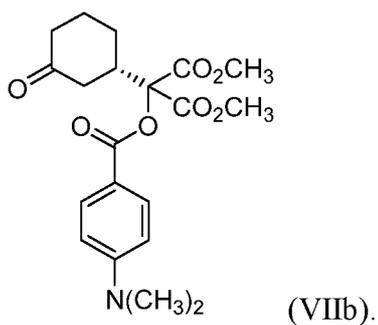


где  $R^a$  представляет собой  $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ .

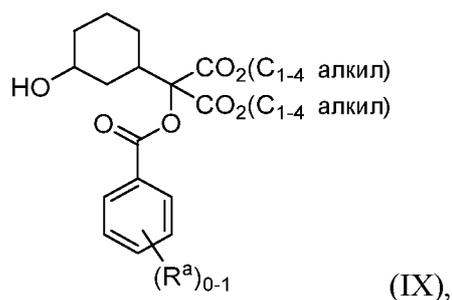
33. Соединение по п. 32, где соединение имеет Формулу (VIIa), или его соль:



34. Соединение по п. 32 или п. 33, где соединение имеет Формулу (VIIb), или его соль:

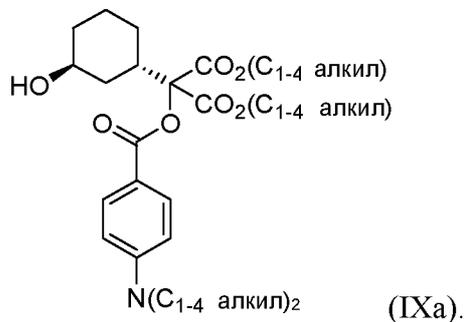


35. Соединение Формулы (IX) или его стереоизомер или соль:

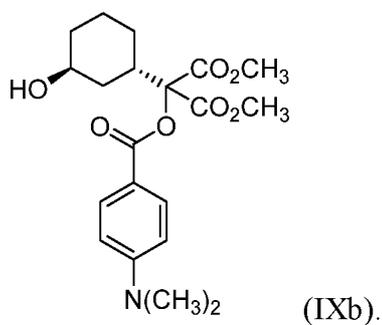


где  $R^a$  представляет собой  $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ .

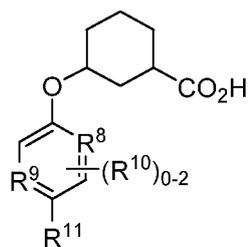
36. Соединение по п. 35, где соединение имеет Формулу (IXa), или его соль:



37. Соединение по п. 35 или п. 36, где соединение имеет Формулу (IXb), или его соль:



38. Соединение Формулы (XII) или его стереоизомер или соль:



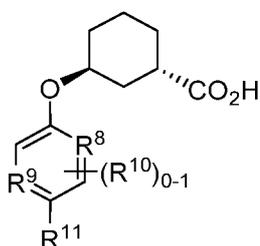
(XII);

где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

$R^{11}$  независимо представляет собой Br, Cl или I.

39. Соединение по п. 38, где соединение имеет Формулу (XIIa), или его соль:



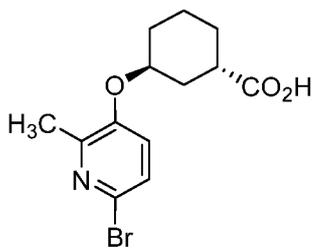
(XIIa);

где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-4</sub> алкил);

$R^{10}$  независимо представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил или галоген; и

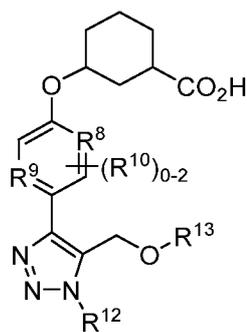
$R^{11}$  независимо представляет собой Br, Cl или I.

40. Соединение по п. 38 или п. 39, где соединение имеет Формулу (XIIb), или его соль:



(XIIb).

41. Соединение Формулы (XIV) или его стереоизомер или соль:

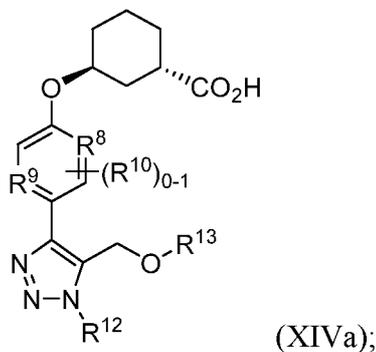


(XIV);

где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или C(C<sub>1-6</sub> алкил);

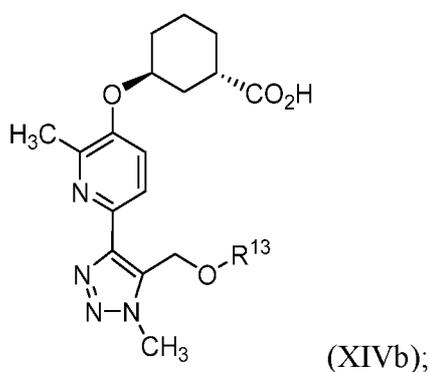
- $R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген;  
 $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил; и  
 $R^{13}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или бензил.

42. Соединение по п. 41, где соединение имеет Формулу (XIVa), или его соль:



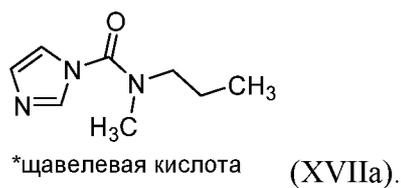
- где  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой N, CH или  $C(C_{1-4}$  алкил);  
 $R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алкил или галоген;  
 $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил; и  
 $R^{13}$  независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или бензил.

43. Соединение по п. 41 или п. 42, где соединение имеет Формулу (XIVb), или его соль:

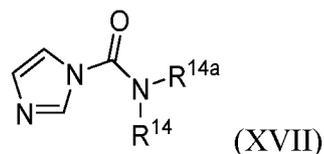


- где  $R^{13}$  независимо представляет собой H или бензил.

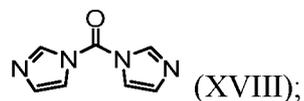
44. Соединение Формулы (XVIIa):



45. Способ получения соединения Формулы (XVII) или его соли:



где  $R^{14}$  и  $R^{14a}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$  алкил, включающий контактирование соединения Формулы (XVIII):



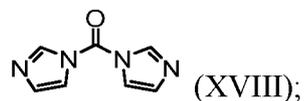
с  $NHR^{14}R^{14a}$  в присутствии Растворителя 10, который представляет собой полярный протонный, апротонный или неполярный растворитель или смесь вышеуказанных растворителей;

в течение времени и при температуре от  $-5$  до  $25^{\circ}C$ , достаточной для образования карбоксиамида, с получением соединения Формулы (XVII).

46. Способ по п. 45 получения соединения Формулы (XVIIa):



включающий контактирование соединения Формулы (XVIII):



с *N*-метилпропиламином в присутствии Растворителя 10, выбранного из DCM, *t*-AmOH, воды, МТВЕ, ацетонитрила, THF, MeTHF, ацетона, MEK, MIBK, MeOAc, EtOAc, IPAc, DMF, NMP, DMAc и смеси вышеуказанных растворителей;

в течение, по меньшей мере, 1 часа и при температуре от  $-5$  до  $25^{\circ}C$ , достаточной для образования карбоксиамида;

с последующим добавлением  $(HO_2C)_2$  с получением соединения Формулы (XVIIa).

47. Способ по п. 46 получения соединения Формулы (XVIIa);

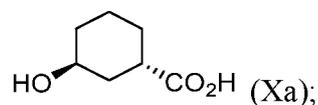
включающий контактирование соединения Формулы (XVIII);

с *N*-метилпропиламином в присутствии Растворителя 10, выбранного из DCM, *t*-AmOH, воды, МТВЕ, ацетонитрила и смеси вышеуказанных растворителей;

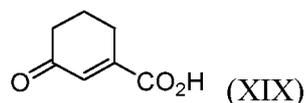
в течение, по меньшей мере, 1 часа и при температуре от  $-5$  до  $25^{\circ}C$ , достаточной для образования карбоксиамида;

с последующим добавлением  $(\text{HO}_2\text{C})_2$  с получением соединения Формулы (XVIIa).

48. Способ получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

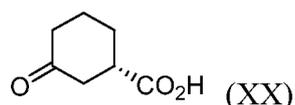


включающий (1) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли:



с биокатализатором енредуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим соразстворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

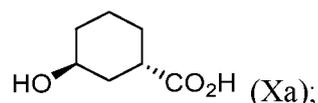
в течение времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (XX)



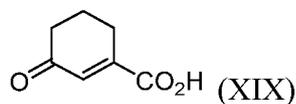
с последующим (2) добавлением биокатализатора кеторедуктазы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение дополнительного времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

49. Способ получения соединения Формулы (Xa) или его соли:



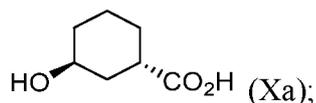
включающий контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли:



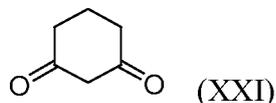
с комбинацией биокатализатора енредуктазы с биокатализатором кеторедуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

50. Способ получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

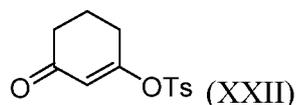


включающий (1) контактирование соединения Формулы (XXI) или его соли:



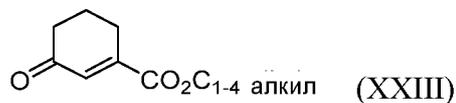
с реагентом с сульфонилхлоридной группой в апротонном полярном растворителе и неорганическом или органическом основании;

в течение времени и при температуре, достаточной для O-сульфонилирования, с получением соединения Формулы (XXII);

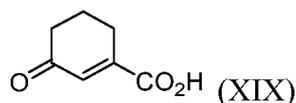


(2) либо (а) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, фосфинового лиганда и органического или неорганического основания в присутствии (C<sub>1-4</sub> алкил)-ОН с продуванием монооксидом углерода;

в течение времени при температуре и давлении, достаточных для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XXIII);



затем с последующим контактированием соединения Формулы (XXIII) с водным основанием с получением соединения Формулы (XIX) или его соли:

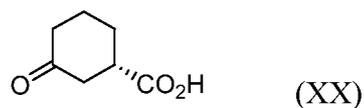


либо (b) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, фосфинового лиганда в присутствии неорганического или органического основания, в воде и другом полярном апротонном растворителе; с продуванием монооксидом углерода;

в течение времени при температуре и давлении, достаточных для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XIX) или его соли;

(3) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли с биокатализатором енредуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим соразтворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

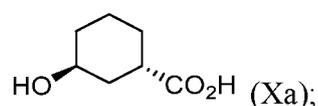
в течение времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (XX);



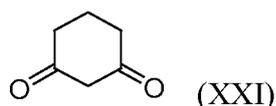
с последующим (4) добавлением биокатализатора кеторедуктазы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение дополнительного времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.

51. Способ получения соединения Формулы (Xa) или его соли:

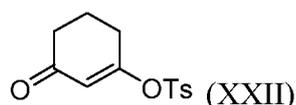


включающий (1) контактирование соединения Формулы (XXI) или его соли:



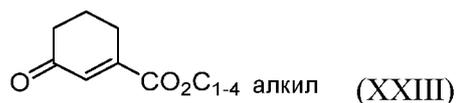
с реагентом с сульфонилхлоридной группой в апротонном полярном растворителе и неорганическом или органическом основании;

в течение времени и при температуре, достаточной для O-сульфонилирования, с получением соединения Формулы (XXII);

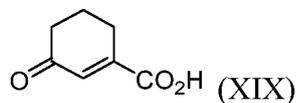


(2) либо (a) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, фосфинового лиганда и органического аминного основания в присутствии (C<sub>1-4</sub> алкил)-ОН с продуванием монооксидом углерода;

в течение времени при температуре и давлении, достаточных для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XXIII);



затем с последующим контактированием соединения Формулы (XXIII) с водным основанием с получением соединения Формулы (XIX) или его соли:



либо (b) контактирование соединения Формулы (XXII) с катализатором на основе переходного металла, фосфинового лиганда в присутствии неорганического или органического основания в воде и другом полярном апротонном растворителе; с продуванием монооксидом углерода;

в течение времени и при температуре и давлении монооксида углерода, достаточных для карбонилирования, с получением соединения Формулы (XIX) или его соли;

(3) контактирование соединения Формулы (XIX) или его соли с комбинацией биокатализатора енредуктазы с биокатализатором кеторедуктазой в присутствии водного фосфатного буфера, GDH, NADPH и глюкозы с или без органическим растворителем, выбранным из DMSO, IPA, диоксана, ацетона и их смеси;

в течение времени и при температуре, достаточной для получения соединения Формулы (Xa) или его соли.