



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
*C07D 223/12* (2006.01)  
*A61K 31/55* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2008145102/04, 11.04.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.04.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.04.2006 GB 0607532.9  
23.05.2006 GB 0610244.6

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2010 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 10.11.2011 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2185375 C2, 20.07.2002.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 17.11.2008(86) Заявка РСТ:  
EP 2007/003213 (11.04.2007)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2007/118651 (25.10.2007)

Адрес для переписки:  
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,  
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.  
Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ПОРТМАНН Роберт (CH)

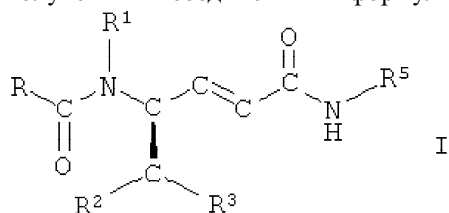
(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

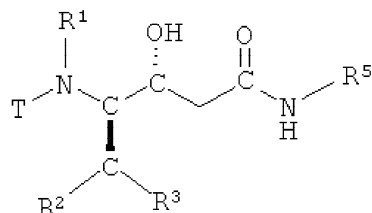
**(54) СИНТЕЗ АЦИЛАМИНОАЛКЕНИЛЕНАМИДОВ, ПРИГОДНЫХ В КАЧЕСТВЕ  
АНТАГОНИСТОВ ВЕЩЕСТВА Р**

(57) Реферат:

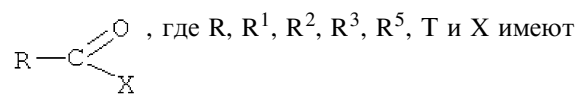
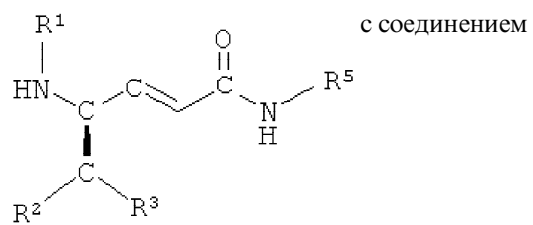
В настоящей заявке описан способ  
получения соединений формулы (I)



путем взаимодействия соединения



с основанием и последующего  
взаимодействия образующегося соединения



значения, указанные в формуле изобретения. Соединения формулы I пригодны для лечения ряда состояний, связанных с веществом Р и нейрокинином. 4 з.п. ф-лы.

**RU 2 4 3 3 1 2 2 C 2**

**RU 2433122 C2**



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**C07D 223/12** (2006.01)**A61K 31/55** (2006.01)**A61P 1/00** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008145102/04, 11.04.2007**(24) Effective date for property rights:  
**11.04.2007**

Priority:

(30) Priority:

**13.04.2006 GB 0607532.9****23.05.2006 GB 0610244.6**(43) Application published: **27.05.2010 Bull. 15**(45) Date of publication: **10.11.2011 Bull. 31**(85) Commencement of national phase: **17.11.2008**

(86) PCT application:

**EP 2007/003213 (11.04.2007)**

(87) PCT publication:

**WO 2007/118651 (25.10.2007)**

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.  
15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,  
reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**PORTMANN Robert (CH)**

(73) Proprietor(s):

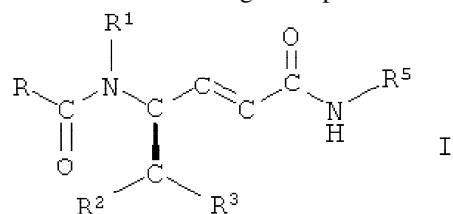
**NOVARTIS AG (CH)****(54) SYNTHESIS OF ACYLAMINOALKENYLAMIDES, SUITABLE AS ANTAGONISTS OF SUBSTANCE P**

(57) Abstract:

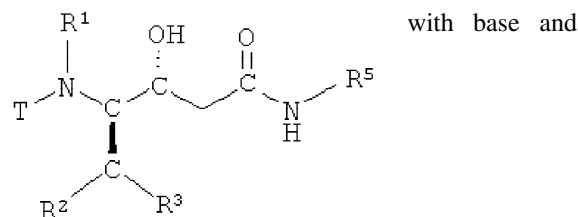
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: in claimed invention described is method of obtaining compounds of formula

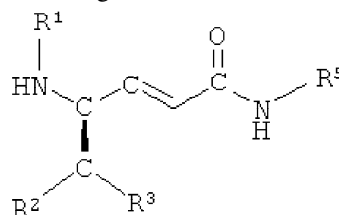
(I) by

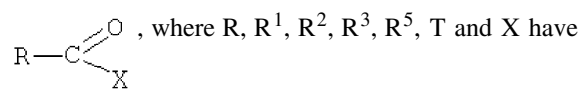


interaction of compound



with base and

following interaction of formed compound  
with compound



values, given in invention formula.

EFFECT: compounds of formula I are suitable for treatment of a number of conditions, related with substance P and neurokinin.

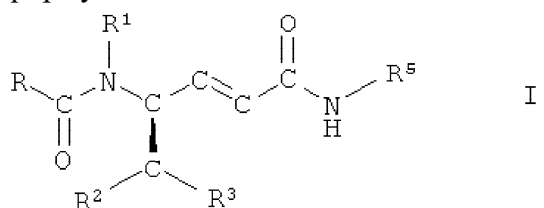
5 cl, 1 ex

R U 2 4 3 3 1 2 2 C 2

R U 2 4 3 3 1 2 2 C 2

Настоящее изобретение относится к получению органических соединений, в частности производного ациламиноалкиленамида - антагониста вещества Р.

Более конкретно настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы I



или их сольватов, или гидратов,

где R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

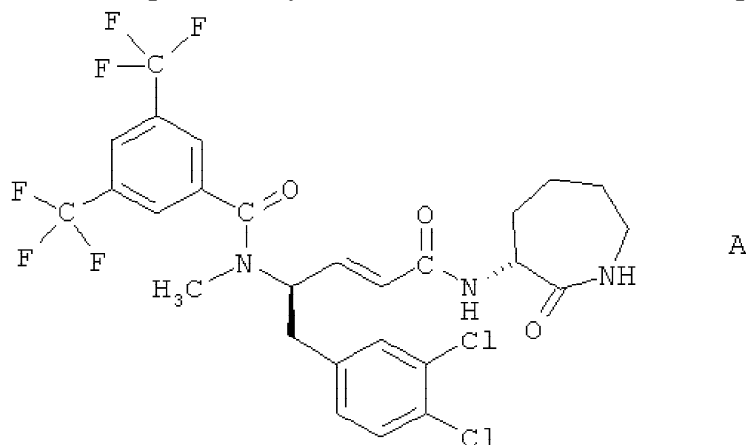
R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил или фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы;

R<sup>3</sup> представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы, или R<sup>3</sup> представляет собой нафтил, 1H-индол-3-ил или 1-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкилиндол-3-ил и

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-никлоалкил, D-азациклогептан-2-он-3-ил или L-азациклогептан-2-он-3-ил.

Соединения формулы I пригодны для лечения ряда состояний, связанных с веществом Р и нейрокинином.

N-[(E)-(R)-1-(3,4-Дихлорбензил)-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбонил)аллил]-N-метил-3,5-бистрифторметилбензамид является особенно предпочтительным соединением формулы I. Он также известен как N-[(R,R)-(E)-1-(3,4-дихлорбензил)-3-(2-оксоазепан-3-ил)карбамоил]аллил-N-метил-3,5-бис(трифторметил)бензамид и N-[(R)-эпсилон-капролактам-3-ил]амид (4R)-4-[N'-метил-N'-(3,5-бистрифторметилбензоил)амино]-4-(3,4-дихлорбензил)бут-2-еновой кислоты, и имеет структуру формулы А



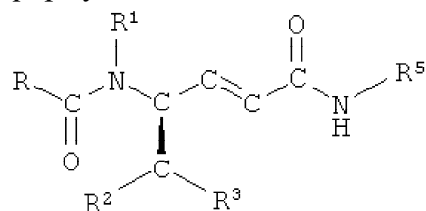
Соединение формулы А, особенно его полугидрат, пригодны для лечения функциональных нарушений подвижности внутренних органов, таких как синдром раздраженной толстой кишки или функциональная диспепсия, особенно синдром

раздраженной толстой кишки с преобладанием диареи.

Соединения формулы I могут быть получены с использованием способа, описанного в международной патентной заявке WO 98/07694, содержание которой, включено в описание настоящей заявки посредством ссылки.

Однако настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения соединений формулы I, их сольватов и гидратов, особенно N-[(R)-эпсилон-капролактам-3-ил]амида(4R)-4-N'-метил-N'-(3,5-бистрифторбензоил)амино]-4-(3,4-дихлорбензил)бут-2-еновой кислоты, с улучшенным уровнем безопасности, гигиены и легкости управления. Способ также обеспечивает достижение высокого выхода в промышленном масштабе.

Первый объект настоящего изобретения относится к способу получения соединений формулы I



или их сольватов, или гидратов,

где R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

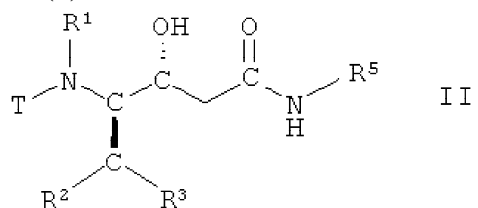
R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил или фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы;

R<sup>3</sup> представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы, или R<sup>3</sup> представляет собой нафтил, 1Н-индол-3-ил или 1-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкилиндол-3-ил и

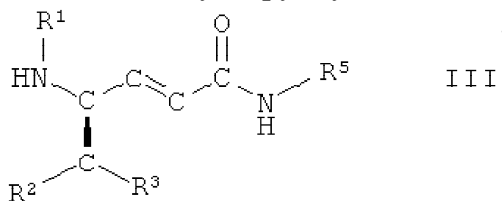
R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, D-азациклогептан-2-он-3-ил или L-азациклогептан-2-он-3-ил,

включающему стадии:

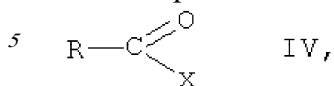
(а) взаимодействие соединения формулы II



в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup> имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу, с основанием, с получением соединения формулы III



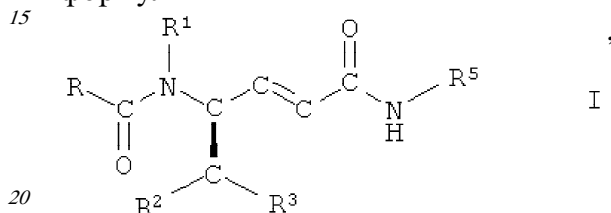
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  имеют вышеопределенные значения, и  
 (б) взаимодействие соединения формулы III, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  имеют вышеопределенные значения, с соединением формулы IV



в которой R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_7$ -алкила, трифторметила, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигруппы, и X представляет собой галоген, в присутствии основания, с образованием соединения формулы I, и

(в) необязательно, получение его сольвата или гидрата.

Второй объект настоящего изобретения относится к способу получения соединений формулы I



или их сольватов, или гидратов,

где R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_7$ -алкила, трифторметила, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигруппы;

$R^1$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_7$ -алкил;

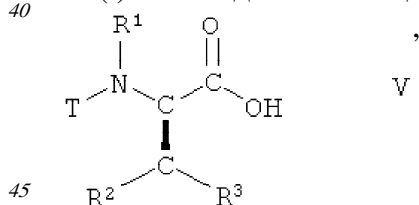
$R^2$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_7$ -алкил или фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_7$ -алкила, трифторметила, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигруппы;

$R^3$  представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_7$ -алкила, трифторметила, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигруппы, или  $R^3$  представляет собой нафтил, 1Н-индол-3-ил или 1- $C_1$ - $C_7$ -алкилиндол-3-ил и

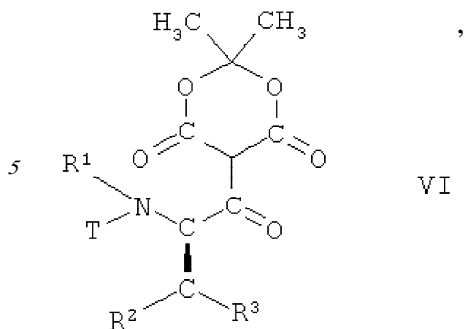
$R^5$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, D-азациклогептан-2-он-3-ил или L-азациклогептан-2-он-3-ил,

включающему стадии:

(i) взаимодействие соединения формулы V



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу, с 2,2-диметил[1,3]диоксан-4,6-дионом в присутствии основания с образованием соединения формулы VI

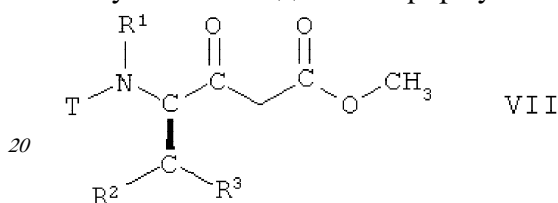


в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу;

(ii) взаимодействие соединения формулы VI, в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу, с метанолом, с

15

получением соединения формулы VII

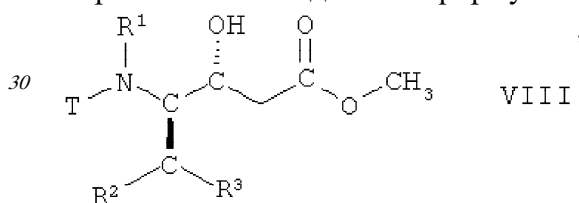


в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу;

(iii) восстановление соединения формулы VII, в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу, с

25

образованием соединения формулы VIII

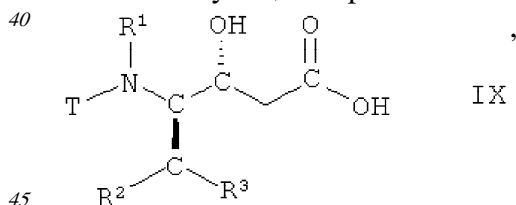


в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу;

(iv) гидролиз соединения формулы VIII, в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу, с получением

40

соответствующей карбоновой кислоты формулы IX



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу;

(v) взаимодействие соединения формулы IX, в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеопределенные значения и T представляет собой защитную группу, с соединением

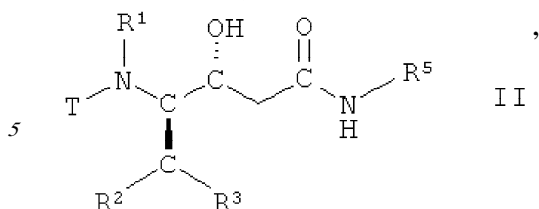
50

формулы X



в которой  $R^5$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, D-азациклопептан-2-он-3-ил

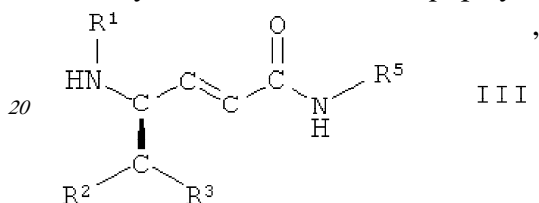
или L-азаациклогептан-2-он-3-ил, с образованием соединения формулы II



10 в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют вышеопределенные значения, Т представляет собой защитную группу и  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -циклоалкил, D-азаациклогептан-2-он-3-ил или L-азаациклогептан-2-он-3-ил;

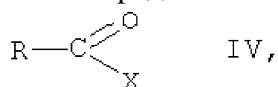
(vi) необязательно, очистка соединения формулы II, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу;

15 (vii) взаимодействие соединения формулы II, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, с основанием, с получением соединения формулы III



в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения;

25 (viii) взаимодействие соединения формулы III, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения, с соединением формулы IV



30 в которой R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкила, трифторметила, гидроксигруппы и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигруппы, и X представляет собой галоген, в присутствии основания, с образованием соединения формулы I, и

35 (ix) необязательно, получение его сольвата или гидрата.

Термины, используемые в описании, имеют следующие значения.

«Галоген» или «гало», как используется в описании, означает элемент, относящийся к группе 17 (прежде группа VII) Периодической таблицы элементов, который может быть, например, фтором, хлором, бромом или йодом. Предпочтительным галогеном или гало является хлор или бром, особенно хлор.

40 « $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкил», как используется в описании, означает прямолинейную или разветвленную алкильную группу, включающую от 1 до 7 атомов углерода, которая может быть, например, метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, н-бутилом, изобутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, прямолинейным или разветвленным пентилом, прямолинейным или разветвленным гексилом или прямолинейным или разветвленным гептилом.

50 « $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигруппа», как используется в описании, означает прямолинейную или разветвленную алкильную группу, связанную с O, которая может быть, например, метоксигруппой, этоксигруппой, н-пропоксигруппой, изопропоксигруппой, н-бутоксигруппой, изобутоксигруппой, втор-бутоксигруппой, трет-бутоксигруппой, прямолинейной или разветвленной пентилоксигруппой, прямолинейной или разветвленной гексилоксигруппой или прямолинейной или разветвленной

гептилоксигруппой.

«C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил», как используется в описании, означает полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 8 кольцевых атомов углерода, например моноциклическую группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, или бициклическую группу, такую как бициклогептил или бициклооктил.

По всему тексту описания и последующей формулы изобретения, до тех пор, пока по смыслу не потребуется иное, слово «включает» или варианты, такие как «включают» или «включающий», следует понимать как включающее в себя указанное целое число, или интервал или группу целых чисел, или интервалов, не исключая любого другого целого числа или группы целых чисел, или их интервала или интервалов.

В соответствии с формулой I следующие подходящие, предпочтительные, более предпочтительные или наиболее предпочтительные аспекты изобретения, могут быть охвачены независимо, совместно или в любой комбинации.

Подходящий R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы. В случае, когда R представляет собой фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкилом, предпочтительно он является фенилом, замещенным C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом. Однако, когда R представляет собой фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппой, то он предпочтительно представляет собой фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигруппой.

Более подходящий R представляет собой фенил, замещенный в одном или двух положениях, особенно в двух положениях, трифторметилом. Главным образом, R представляет собой 3,5-бистрифторметилфенил.

Подходящий R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил, более предпочтительно -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, еще более предпочтительно -метил.

Подходящий R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил.

Предпочтительным R<sup>2</sup> является водород.

Подходящий R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы.

Более подходящим является R<sup>3</sup>, представляющий собой фенил, замещенный в одном или двух положениях, предпочтительно в двух положениях, галогеном, предпочтительно хлором. Особо подходящим является R<sup>3</sup>, представляющий собой 3,4-дихлорфенил.

Подходящим R<sup>5</sup> является D-азапентан-2-он-3-ил.

Соединения формулы I или промежуточные соединения, используемые для получения соединений формулы I, могут быть фармацевтически приемлемыми соединениями формулы I, мечеными изотопами или промежуточными соединениями, мечеными изотопами, используемыми для получения соединений формулы I соответственно, в которых один или более атомов заменены атомами, имеющими аналогичное атомное число, а атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно найденного в природе. Примеры изотопов, подходящих для введения в соединения, включают изотопы водорода, например <sup>2</sup>H и <sup>3</sup>H, углерода, например <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C, хлора, например <sup>36</sup>Cl, фтора, например <sup>18</sup>F, йода, например <sup>123</sup>I и <sup>125</sup>I, азота, например <sup>13</sup>N и <sup>15</sup>N, кислорода,

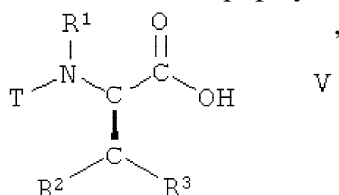
например,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , и серы, например  $^{35}\text{S}$ .

Некоторые меченные изотопами соединения формулы I, например введением радиоактивного изотопа, пригодны для исследований распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Особенно пригодны для таких целей радиоактивные изотопы трития ( $^3\text{H}$ ) и углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ), ввиду легкости их введения и доступности средств регистрации. Замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий ( $^2\text{H}$ ) может оказывать некоторый терапевтический эффект, возникающий в результате большой метаболической стабильности, например увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимой дозировки, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых случаях. Замещение позитронноактивными изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезным для позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом.

Меченные изотопами соединения формулы I или меченные изотопами промежуточные соединения, используемые для получения соединений формулы I, в общем, могут быть получены традиционными методами, известными специалисту, или способами, аналогичными способам, описанным в сопроводительных примерах, с использованием соответствующего меченного изотопами реагента вместо ранее использованного немеченого реагента.

Фармацевтически приемлемые сольваты настоящего изобретения включают такие, в которых растворитель кристаллизации может быть замещен изотопами, например  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -ацетон или  $\text{d}_6$ -ДМСО.

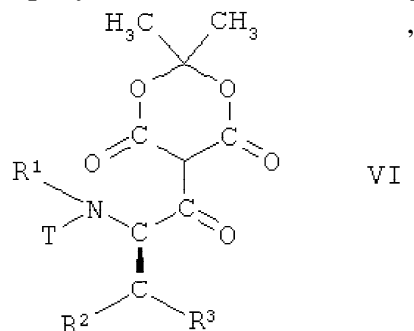
Соединения формулы I могут быть получены из соединения формулы V



в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, посредством осуществления следующего многостадийного способа.

На стадиях способа 1 и 2 соединение формулы V такое, как определено выше, удлинится на два атома углерода.

На первой из этих стадий соединение формулы V, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, взаимодействует с 2,2-диметил[1,3]диоксан-4,6-дионом (кислота Мельдрума), в присутствии основания, с образованием соединения формулы VI



в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, или по аналогии, например, так, как описано далее в примерах.

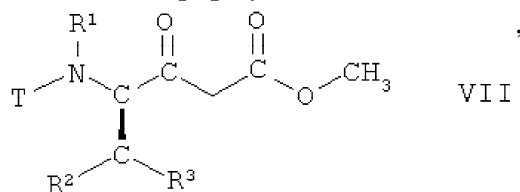
Данную стадию целесообразно осуществлять в присутствии основания, например

диметилпирдин-4-иламина. Стадию целесообразно проводить в органическом растворителе, например толуоле. Температура реакции может быть, например, от комнатной температуры до 60°C, предпочтительно от 25°C до 35°C.

Защитная группа Т может быть выбрана из подходящих защитных групп в соответствии с природой функциональной группы, например так, как описано в Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, John Wiley & Sons Inc, 2<sup>o</sup> издание, 1991, где также описаны методики, пригодные для замещения защитной группы водородом. Подходящей является защитная группа, представляющая собой трет-бутоксикарбонил или БОС.

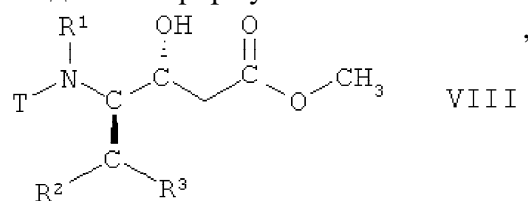
В способе, раскрытом в WO 98/07694, для получения соединений формулы I лекарственное вещество получают разделением двух диастереомеров на последней промежуточной стадии. На данной стадии происходит потеря более чем половины материала. Начиная осуществление данного способа с использованием оптически активного соединения, можно избежать данной проблемы, что позволяет значительно увеличить выход и уменьшить потери.

На стадии 2 способа соединение формулы VI, в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, взаимодействует с метанолом, предпочтительно при отсутствии воды, с получением соединения формулы VII



в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, или аналогичным образом, например, так, как описано далее в примерах.

На стадии 3 способа соединение формулы VII, в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, восстанавливают, с получением соответствующего (R)-гидроксисоединения, т.е. соединения формулы VIII



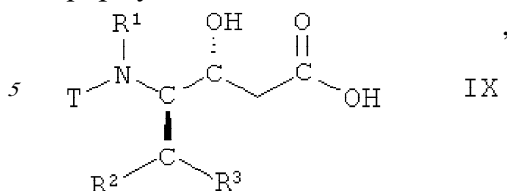
в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу. Взаимодействие осуществляют с использованием известных процедур восстановления кетонов или аналогичным образом, например так, как описано далее в примерах. Реакцию целесообразно проводить в смеси органических растворителей, например трет-бутилметилового эфира и метанола, и воды.

Подходящим восстановителем является борогидрид натрия. Взаимодействие может быть осуществлено при комнатной температуре, но целесообразно при 15°C-25°C.

Полученное (R)-гидроксисоединение имеет правую конфигурацию для дальнейшего образования транс-двойной связи.

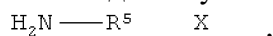
На стадии 4 способа соединение формулы VII, в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, подвергают

гидролизу с получением соответствующей карбоновой кислоты, т.е. соединения формулы IX

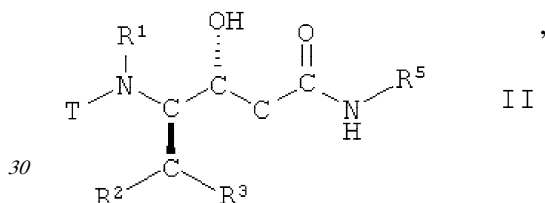


в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу. Взаимодействие осуществляют с использованием известных методик гидролиза сложных эфиров, с получением карбоновых кислот, или аналогичным образом, например так, как описано далее в примерах. Реакцию традиционно проводят в смеси водорастворимых органических растворителей, например, трет-бутилметилового эфира и метанола, и воды. Подходящим гидролизующим агентом является сильное основание, такое как моногидрат гидроксида лития. Взаимодействие может быть осуществлено при комнатной температуре, но предпочтительно при 15°C-25°C.

На стадии 5 способа соединения формулы IX, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, взаимодействует с соединением формулы X



в которой  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -циклоалкил, D-азациклопептан-2-он-3-ил или L-азациклопептан-2-он-3-ил, с образованием соединения формулы II

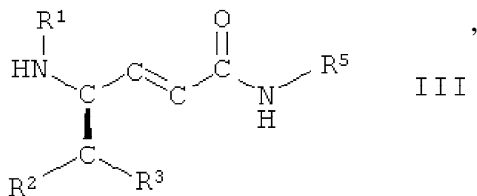


в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют вышеопределенные значения, Т представляет собой защитную группу и  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -циклоалкил, D-азациклопептан-2-он-3-ил или L-азациклопептан-2-он-3-ил.

Реакцию осуществляют с использованием известных процедур взаимодействия карбоновых кислот с аминами, с получением амидных производных, или аналогичным образом, например так, как описано далее в примерах. Традиционно взаимодействие осуществляют в органических растворителях, например N,N-диметилформамиде. Реакцию целесообразно осуществлять при комнатной температуре, но предпочтительно при 15°C-25°C.

На стадии 6 способа соединения формулы II очищают, т.е. удаляют нежелательные изомеры. Неожиданно получение продукта высокой чистоты было достигнуто посредством перемешивания в органическом растворителе, например трет-бутилметилом эфире, при температуре от комнатной температуры до 60°C, целесообразно от 45°C до 55°C, но особенно целесообразно при температуре около 50°C.

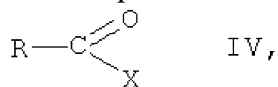
На стадии 7 способа соединения формулы II, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения и Т представляет собой защитную группу, взаимодействует с основанием, с образованием соединения формулы III



в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения. Обычно в бета-гидроксисложных эфирах или амидах гидроксильную группу вначале превращают в уходящую группу перед отщеплением, индуцированным основанием, с образованием транс-двойной связи. Однако, неожиданно, на стадии 7 способа транс-двойную связь получают при одностадийном, индуцированном основанием, одновременном удалении как (R)-гидроксигруппы, так и ВОС-группы. Кроме того, соответствующий изомер соединения, имеющий гидроксильную группу в (S)-конфигурации, не подвергается взаимодействию.

Обычно реакцию проводят в органическом растворителе, например тетрагидрофуране. Температура реакции может быть, например, от  $-10^\circ\text{C}$  до  $10^\circ\text{C}$ , целесообразно от  $-5^\circ\text{C}$  до  $5^\circ\text{C}$ , но особенно целесообразно от  $-2^\circ\text{C}$  до  $2^\circ\text{C}$ . Данные условия реакции оптимизируют для поддержания образования побочных продуктов на низком уровне: с основаниями более сильными чем, например, этоксид натрия в этаноле, наблюдается преимущественное образование цис-связи, что сподвигает двойную связь на образование енамина и эпимиризацию в кампролактамном фрагменте. С более слабыми основаниями требуется большее время реакции и достигается лишь частичная конверсия.

На стадии 8 способа соединение формулы III, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения, взаимодействует с соединением формулы IV



в которой R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкила, трифторметила, гидроксигруппы и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигруппы, и X представляет собой галоген, целесообразно хлор, в присутствии основания, с образованием соединения формулы I, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения, или его соли.

Реакцию осуществляют с использованием известных методик взаимодействия аминов с ацилгалогенидами, с образованием амидных производных, или аналогичных образом, например так, как описано далее в примерах. Обычно реакцию проводят в органическом растворителе, например трет-бутилметилом эфире, и основание представляет собой, например, триэтиламин. Температура реакции может быть, например, от  $-10^\circ\text{C}$  до  $20^\circ\text{C}$ , целесообразно от  $-5^\circ\text{C}$  до  $15^\circ\text{C}$ , но особенно целесообразно от  $0^\circ\text{C}$  до  $5^\circ\text{C}$ .

На стадии 9 способа, которая является необязательной стадией, соединение формулы I, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют вышеопределенные значения, кристаллизуют в подходящем растворителе с получением свободного соединения, сольвата или гидрата.

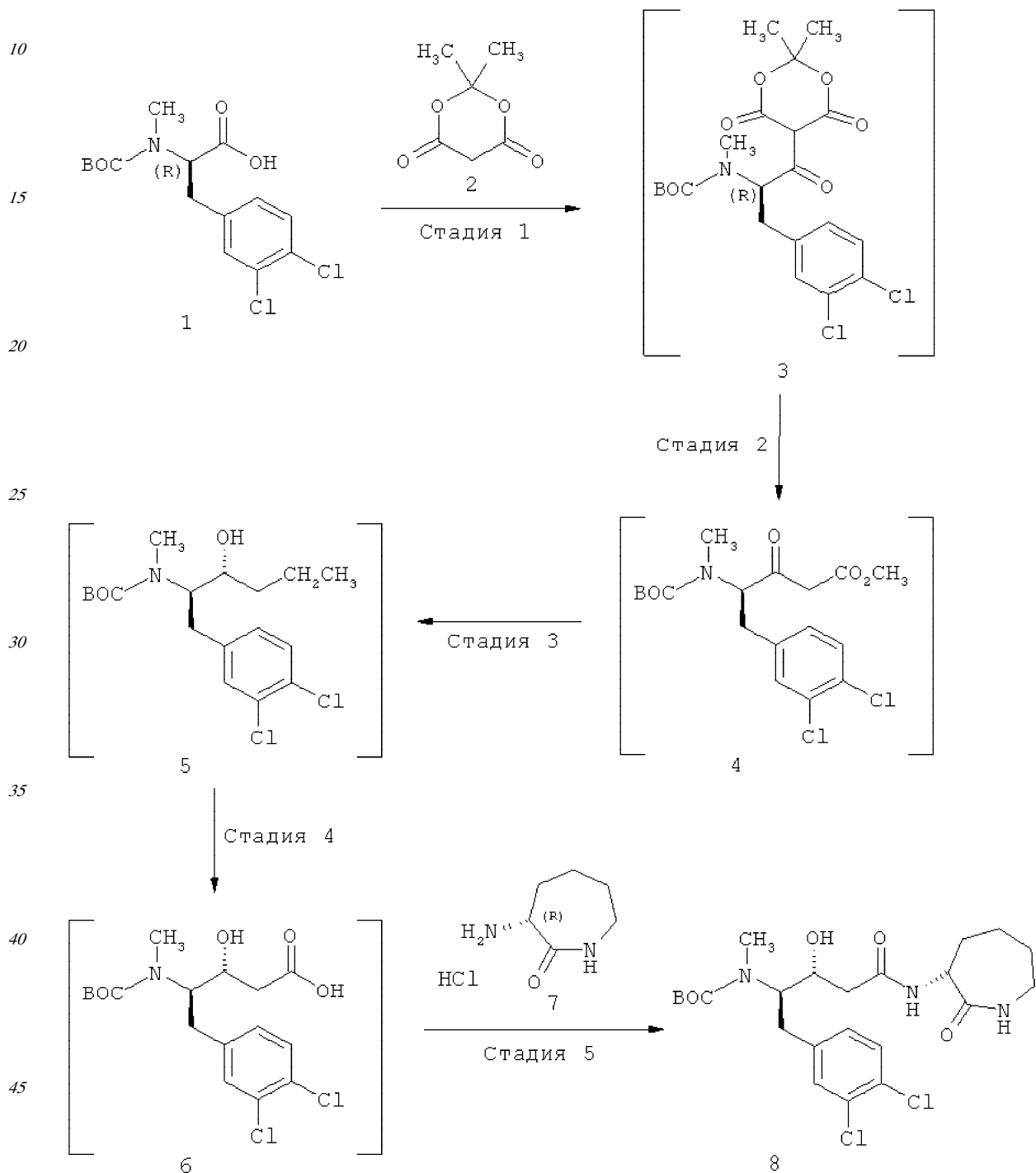
Соединения формулы I могут быть получены в форме свободного соединения, его гидрата или сольвата, содержащего растворитель, применяемый для кристаллизации. Например, когда соединение формулы I представляет собой соединение формулы A, его кристаллизуют из метанола и воды с получением стабильного полугидрата лекарственного вещества.

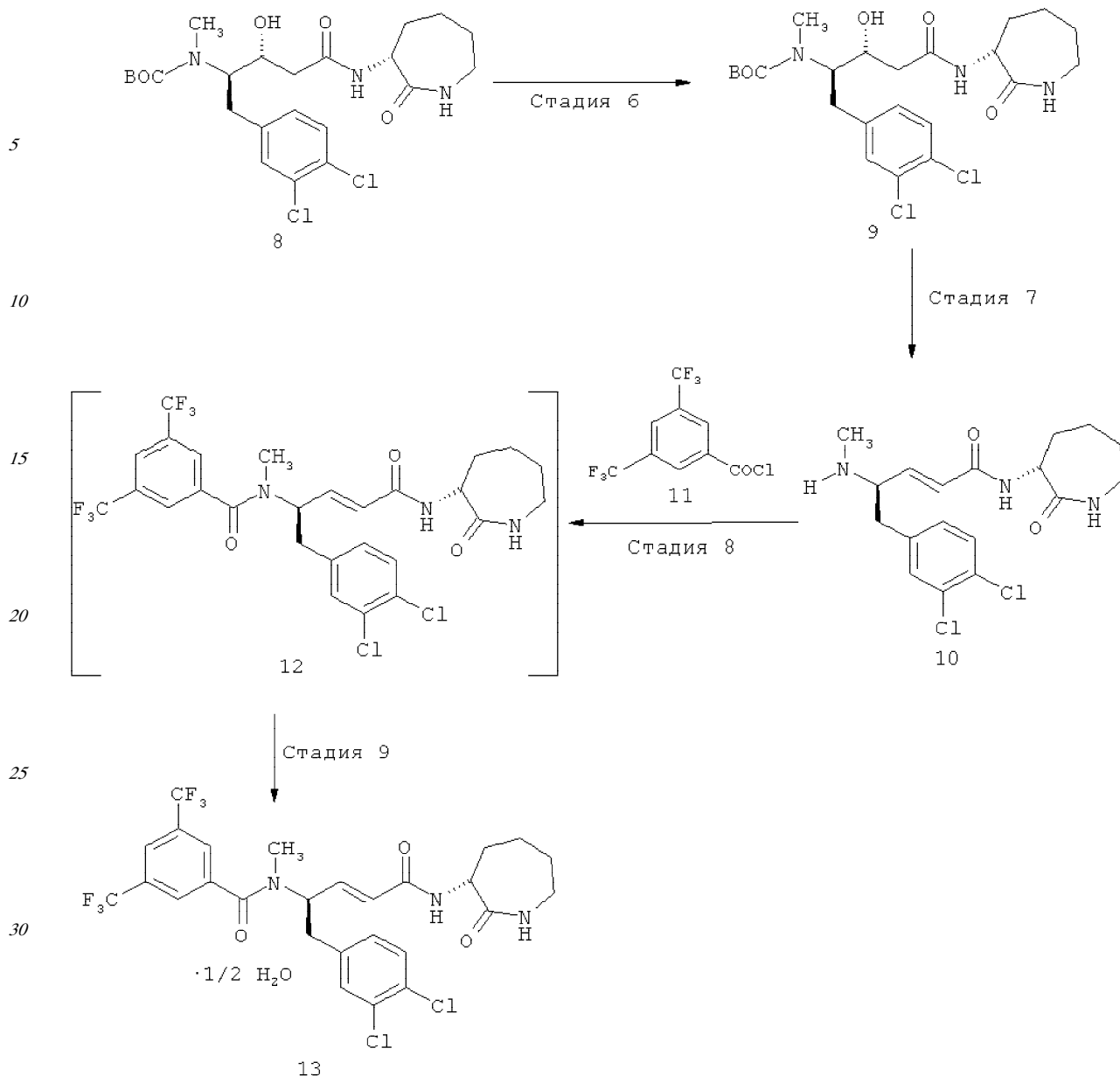
Изобретение иллюстрируется следующим примером.

# ПРИМЕР

Получение полугидрата N-[(E)-(R)-1-(3,4-дихлорбензил)-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)аллил]-N-метил-3,5-бистрифторметилбензамида

Полугидрат N-[(E)-(R)-1-(3,4-дихлорбензил)-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)аллил]-N-метил-3,5-бистрифторметилбензамида получают нижеследующим способом. Все реакции проводят в атмосфере азота.





Стадии 1+2: метиловый эфир (R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-оксопентановой кислоты

Раствор 1,3-дициклогексилкарбодиимида (2,9011 г, 13,9 ммоль) в толуоле (3 мл) при 29-31°C в течение приблизительно 1 ч добавляют к перемешиваемой в толуоле (3 мл) смеси (R)-2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-3-(3,4-дихлорфенил)пропионовой кислоты (1,4,179 г, 12 ммоль), 2,2-диметил[1,3]диоксан-4,6-диона (2,1,7815 г, 12,36 ммоль) и диметилпирдин-4-иламина (2,0943 г, 16,8 ммоль). Для промывки используют толуол (1 мл). Перемешивание при 29-31°C продолжают еще приблизительно 3 ч. После охлаждения до температуры около 0°C (-2°C/2°C) к суспензии добавляют 25% (мас./мас.) раствор гидросульфата калия (приблизительно 9 мл) до достижения значения pH 2-3. Затем перемешивание прекращают и позволяют слоям разделиться. После этого смесь медленно перемешивают, фильтруют при охлаждении (0-5°C), а остаток на фильтре промывают толуолом (12 мл, 0-5°C). Слойм фильтрата позволяют разделиться при температуре около 0-5°C. Нижний водный слой отделяют. Верхний органический слой, содержащий промежуточный трет-бутиловый эфир [(R)-1-(3,4-

дихлорбензил)-2-(2,2-диметил-4,6-диоксо[1,3]диоксан-5-ил)-2-оксоэтил] метилкарбаминовой кислоты (3), пропускают через фильтр, наполненный безводным сульфатом натрия (5 г), при 0-5°C и фильтрат помещают в реактор, содержащий метанол (18 мл, 20-25°C). Остаток на фильтре промывают толуолом (5 мл) и фильтрат также помещают в реактор. Полученный раствор нагревают (температура рубашки около 68°C) и перемешивают при температуре около 63°C приблизительно 4 ч, затем концентрируют при температуре рубашки около 50°C и пониженном давлении, с получением маслянистого остатка, который растворяют в трет-бутилметилом эфире (24 мл) при нормальном давлении и температуре рубашки около 50°C, а после этого снова концентрируют при пониженном давлении с получением метилового эфира (R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-оксопентановой кислоты (4) в виде маслянистого остатка. Затем остаток снова растворяют в трет-бутилметилом эфире (24 мл) при нормальном давлении и температуре рубашки 50°C, а после этого охлаждают до 18-22°C и непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия 3: метиловый эфир (3R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипентановой кислоты (5)

Борогидрид натрия (0,227 г, 6 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору метилового эфира (R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-оксопентановой кислоты (4) в трет-бутилметилом эфире при 18-22°C. Затем при 18-22°C в течение приблизительно 20 мин добавляют воду (3 мл) и перемешивание продолжают около 15 мин. Затем при 18-22°C в течение приблизительно 30 мин добавляют метанол (3 мл) и перемешивание продолжают около 30 мин, получая метиловый эфир (3R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипентановой кислоты (5), который непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия 4: (3R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипентановая кислота (6)

Воду (3 мл) при 18-22°C добавляют к перемешиваемому реакционной смеси, содержащей метиловый эфир (3R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипентановой кислоты (5), а затем добавляют моногидрат гидроксида лития (0,775 г, 18 ммоль). Перемешивание при 18-22°C продолжают около 2 ч. После этого в течение приблизительно 30 мин добавляют соляную кислоту (около 12,6 мл 2 н. раствора, 25,2 ммоль) до получения значения pH 1,7-2,2. Затем к перемешиваемой смеси добавляют толуол (12 мл) и перемешивание при 18-22°C продолжают около 10 мин. Перемешивание прекращают и позволяют слоям разделиться. Нижний водный слой отделяют, а верхний органический слой экстрагируют водой (12 мл). Перемешивание прекращают и нижний водный слой отделяют. Органический слой фильтруют через фильтр, наполненный безводным сульфатом натрия (3 г), для удаления остатков воды и 1,3-дициклогексилмочевины, образовавшейся на стадии 1. Остаток на фильтре промывают толуолом (2 мл) и затем к фильтрату добавляют N,N-диметилформамид (12 мл). Полученный раствор концентрируют дистилляцией толуола при температуре рубашки около 50°C и пониженном давлении до получения остатка объемом приблизительно 14 мл. Полученный раствор, содержащий (3R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипентановую кислоту (6), непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия 5: трет-бутиловый эфир [(1R,2R)-1-(3,4-дихлорбензил)-2-гидрокси-3-((R)-

оксоазепан-3-илкарбамоил]пропил]метилкарбаминовой кислоты (8)

Триэтиламин (1,396 г = 1,91 мл, 13,8 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси гидрохлорида (R)-3-аминоазепан-2-она (7) в N,N-диметилформамиде (12 мл) при 18-22°C и после этого перемешивание продолжают еще около 1 ч. К перемешиваемой смеси при 18-22°C добавляют гидрат 1-гидроксibenзотриазола (2,113 г, 13,8 ммоль), а затем раствор (3R,4R)-4-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-5-(3,4-дихлорфенил)-3-гидроксипентановой кислоты (6) в N,N-диметилформамиде. N,N-Диметилформамид (2 мл) используют для промывки. Смесь охлаждают до 0-5°C, а затем последовательно добавляют 1,3-дициклогексилкарбодиимид (2,847 г, 13,8 ммоль) и N,N-диметилформамид, применяемый для промывки. Перемешивание при 0-5°C продолжают около 1 ч, после этого смесь нагревают до приблизительно 18-22°C и перемешивают еще около 20 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества выделяют фильтрованием, а остаток на фильтре промывают N,N-диметилформамидом (12 мл). Полученный фильтрат концентрируют при температуре рубашки приблизительно 60°C и пониженном давлении, до получения около 19,5 г концентрата. Полученную суспензию охлаждают до приблизительно 20-25°C и в течение приблизительно 20 мин добавляют водный раствор гидрокарбоната калия (1,92 г, 19,17 ммоль) в воде (32 мл), с выделением диоксида углерода, получая суспензию. Выпавшие в осадок твердые вещества выделяют фильтрованием, промывают водой (24 мл) и сушат под вакуумом при приблизительно 60°C до постоянной массы, получая сырой трет-бутиловый эфир [(1R,2R)-1-(3,4-дихлорбензил)-2-гидрокси-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)пропил]метилкарбаминовой кислоты (8) (6,019 г, 99,8% от теории, исходя из (R)-2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-3-(3,4-дихлорфенил)пропионовой кислоты (1).

Стадия 6: трет-бутиловый эфир [(1R,2R)-1-(3,4-дихлорбензил)-2-гидрокси-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)пропил]метилкарбаминовой кислоты (9)

трет-Бутиловый эфир [(1R,2R)-1-(3,4-дихлорбензил)-2-гидрокси-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)пропил]метилкарбаминовой кислоты (8) (6,019 г) добавляют к перемешиваемому трет-бутилметилловому эфиру (35 мл) при температуре около 20-25°C. Затем смесь нагревают до температуры около 50-52°C и перемешивают при этой температуре около 1 ч. После этого суспензию охлаждают до приблизительно 0-5°C и перемешивают при этой температуре около 1 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества выделяют фильтрованием, промывают трет-бутилметилловым эфиром (24 мл) и сушат под вакуумом при приблизительно 70°C до постоянной массы, получая трет-бутиловый эфир [(1R,2R)-1-(3,4-дихлорбензил)-2-гидрокси-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)пропил]метилкарбаминовой кислоты (9) (4,2625 г, 70,7% от теории, исходя из (R)-2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-3-(3,4-дихлорфенил)пропионовой кислоты (1). Степень чистоты 98,5% (ВЭЖХ, расчет по площади). После этого продукт очищают кристаллизацией из смеси дихлорметан/трет-бутилметилловый эфир, т.пл. 186,8-187,4°C, MS-ES<sup>+</sup> (MNa)<sup>+</sup>=524 (<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+17,24° (94% этанол).

Стадия 7: ((R)-2-оксоазепан-3-ил)амид (E)-(R)-5-(3,4-дихлорфенил)-4-метиламинопент-2-ановой кислоты (10)

Перемешиваемую смесь трет-бутилового эфира [(1R,2R)-1-(3,4-дихлорбензил)-2-гидрокси-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)пропил]метилкарбаминовой кислоты (9) (1,005 г, 2,0 ммоль) и тетрагидрофурана (12 мл) охлаждают до -2°C/2°C и затем в течение приблизительно 20 мин при -2°C/2°C добавляют 21% раствор этоксида натрия в этаноле (1,5 мл, 4,0 ммоль). Полученный раствор перемешивают при

приблизительно 0°C около 4,5 ч, а затем при приблизительно 0°C в течение приблизительно 10 мин добавляют 5 мас.% водный раствор гидрокарбоната калия (0,253 г, 2,53 ммоль в 4,81 г воды). Температуру увеличивают до приблизительно 20°C, а затем добавляют толуол (17 мл). После перемешивания в течение приблизительно 16 ч при температуре около 20°C перемешивание останавливают и позволяют слоям разделиться. Нижний водный слой отделяют, а органический слой экстрагируют водой (3,5 мл). Затем органический слой концентрируют при температуре рубашки 60°C и пониженном давлении, до получения около 10 г остатка, вызывая кристаллизацию продукта. По истечении перемешивания в течение приблизительно 10 мин при 60°C дистилляцию продолжают до получения приблизительно 5 г остатка. После этого добавляют воду (0,36 мл) и продолжают перемешивание при 60°C около 30 мин. Затем смесь около 30 мин охлаждают до приблизительно 0°C и продолжают перемешивание при этой температуре приблизительно 2 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества выделяют фильтрованием и остаток на фильтре промывают толуолом (3 мл). После сушки при приблизительно 60°C под вакуумом до постоянной массы, получают ((R)-2-оксоазепан-3-ил)амид (E)-(R)-5-(3,4-дихлорфенил)-4-метиламинопент-2-ановой кислоты (10) (0,580 г, 75,5% от теории, исходя из (9), т.пл. 153-158°C, MS-ES<sup>+</sup>: (МН)<sup>+</sup>=384 (<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-80,4° (этанол).

Стадия 8: N-[(E)-(R)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)аллил]-N-метил-3,5-бистрифторметилбензамид (12)

Перемешиваемую смесь ((R)-2-оксоазепан-3-ил)амида (E)-(R)-5-(3,4-дихлорфенил)-4-метиламинопент-2-ановой кислоты (10) (1,1529 г, 3 ммоль) в трет-бутилметилом эфире (10 мл) охлаждают до приблизительно 0°C. После этого в течение приблизительно 15 мин при 0-5°C добавляют 3,5-бистрифторметилбензоилхлорид (0,87 г = 0,57 мл, 3,15 ммоль), а затем в течение приблизительно 30 мин при приблизительно 0-5°C добавляют триэтиламин (0,319 г = 0,44 мл, 3,15 ммоль).

Перемешивание при 0-5°C продолжают около 10 мин, а затем смесь в течение приблизительно 30 мин нагревают до 20-25°C. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляют фильтрованием и остаток на фильтре промывают трет-бутилметилэфиром (5 мл). Полученный фильтрат перемешивают и добавляют метанол (3 мл). Затем раствор концентрируют дистилляцией при температуре рубашки около 50°C и пониженном давлении до получения приблизительно 10,5 мл остатка. После этого добавляют метанол (8,5 мл) и раствор снова концентрируют дистилляцией при температуре рубашки около 50°C и пониженном давлении до получения приблизительно 10,5 мл остатка. Снова добавляют метанол (8,5 мл) и раствор концентрируют дистилляцией при температуре рубашки около 50°C и пониженном давлении до получения приблизительно 10,5 мл остатка. Раствор, содержащий N-[(E)-(R)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)аллил]-N-метил-3,5-бистрифторметилбензамид (12), охлаждают до 18-22°C и непосредственно используют на следующей стадии.

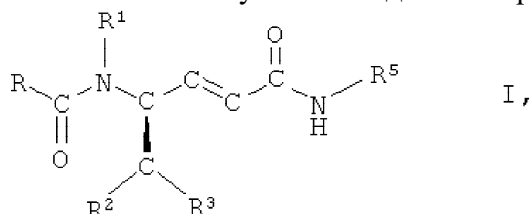
Стадия 9: полугидрат N-[(E)-(R)-1-(3,4-дихлорбензил)-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)аллил]-N-метил-3,5-бистрифторметилбензамида (13)

Воду (2,6 мл) добавляют к перемешиваемому раствору (10,5 мл) N-[(E)-(R)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)аллил]-N-метил-3,5-бистрифторметилбензамида (12) в метаноле при приблизительно 18-22°C до начала кристаллизации. После перемешивания в течение около 10 мин при 18-22°C добавляют воду (1 мл) в течение приблизительно 20 мин. Перемешивание при 18-22°C продолжают 2 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества выделяют фильтрованием и

остаток на фильтре промывают смесью метанола и воды (2 мл + 1 мл), а затем водой (3 мл). Твердое вещество сушат при 30°C под вакуумом до постоянной массы, получая полугидрат N-[(E)-(R)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-((R)-2-оксоазепан-3-илкарбамоил)аллил]-N-метил-3,5-бистрифторметилбензамида(13) [1,6241 г = 85,5% от теории, исходя из ((R)-2-оксоазепан-3-ил)амида (E)-(R)-5-(3,4-дихлорфенил)-4-метиламинопент-2-ановой кислоты (10)], т.пл. 127-131°C, спекание >123°C, MS-ES<sup>+</sup>: (MH)<sup>+</sup>=624 (<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+40,6° (метанол).

# Формула изобретения

## 1. Способ получения соединений формулы I



или их сольватов, или гидратов, где

R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил;

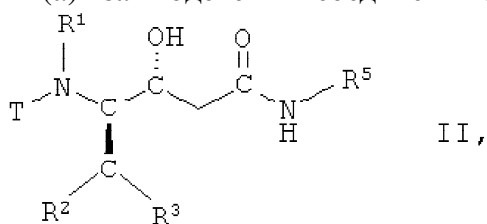
R<sup>2</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил или фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы;

R<sup>3</sup> представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкила, трифторметила, гидроксигруппы и C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигруппы, или R<sup>3</sup> представляет собой нафтил, 1Н-индол-3-ил или 1-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкилиндол-3-ил; и

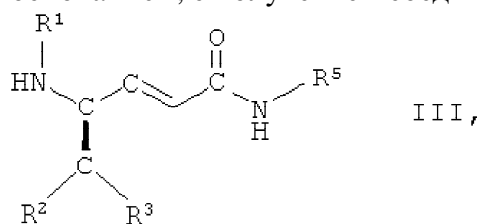
R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, D-азациклогептан-2-он-3-ил или L-азациклогептан-2-он-3-ил,

включающий стадии:

(а) взаимодействия соединения формулы II

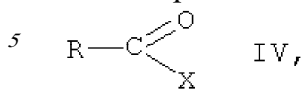


в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup> имеют вышеопределенные значения, и T представляет собой ВОС защитную группу, где ВОС представляет собой трет-бутоксикарбонил, с основанием, с получением соединения формулы III



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  имеют вышеопределенные значения; и

(б) взаимодействия соединения формулы III, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  имеют вышеопределенные значения, с соединением формулы IV



в которой R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_7$ -алкила,

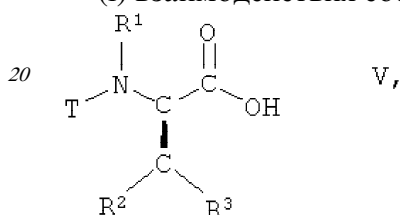
10 трифторметила, гидроксигруппы и  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигруппы, и X представляет собой галоген, в присутствии основания, с образованием соединения формулы I, и

(в) необязательно, получение сольвата или гидрата.

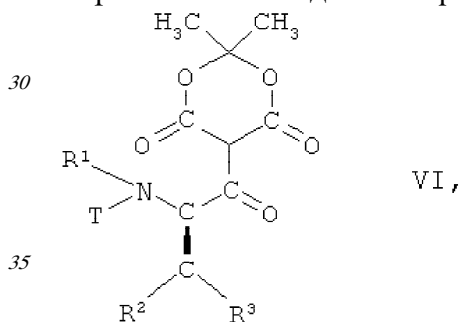
2. Способ по п.1, в котором основание, используемое на стадии (а), представляет собой этоксид натрия.

15 3. Способ по п.1 или 2, в котором соединение формулы II, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^5$  и T имеют значения, указанные в п.1, получают посредством стадий:

(i) взаимодействия соединения формулы V

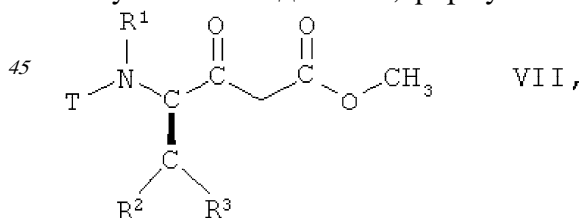


25 в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу, с 2,2-диметал[1,3]диоксан-4,6-дионом в присутствии основания, с образованием соединения формулы VI



35 в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу;

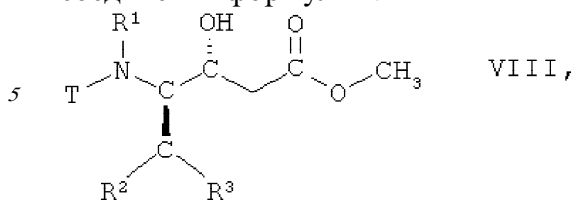
40 (ii) взаимодействия соединения формулы VI, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу, с метанолом, с получением соединения, формулы VII



50 в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу;

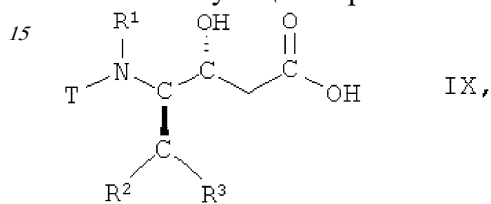
(iii) восстановления соединения формулы VII, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения,

указанные в п.1, и Т представляет собой ВОС защитную группу, с образованием соединения формулы VIII



10 в которой  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$  имеют значения, указанные в п.1, и Т представляет собой ВОС защитную группу;

iv) гидролиза соединения формулы VIII, в которой  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$  имеют значения, указанные в п.1, и Т представляет собой ВОС защитную группу, с получением соответствующей карбоновой кислоты формулы IX



в которой  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$  имеют значения, указанные в п.1, и Т представляет собой ВОС защитную группу;

(v) взаимодействия соединения формулы IX, в которой  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$  имеют значения, указанные в п.1, и Т представляет собой ВОС защитную группу, с соединением формулы X

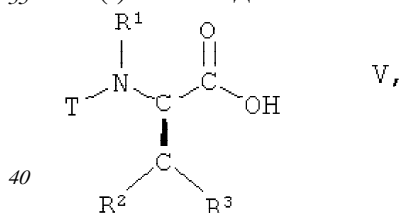
25  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^5 \quad \text{X},$

в которой  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -циклоалкил, D-азациклогептан-2-он-3-ил или L-азациклогептан-2-он-3-ил.

30 4. Способ по п.1 или 2, в котором соединение формулы I представляет собой полугидрат N-[(R)-эпсилон-капролактан-3-ил]амида (4R)-4-[N'-метил-N'-(3,5-бистрифторбензоил)амино]-4-(3,4-дихлорбензил)бут-2-еновой кислоты.

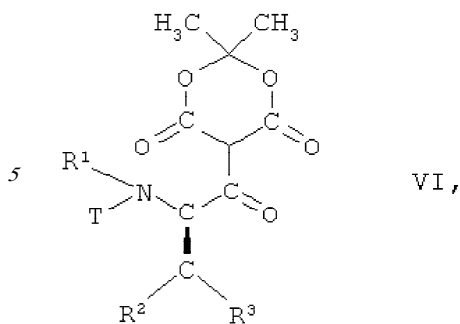
5. Способ получения соединений формулы I по п.1, включающий стадии:

35 (i) взаимодействия соединения формулы V



45 в которой  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$  имеют значения, указанные в п.1, и Т представляет собой ВОС защитную группу, с 2,2-диметил[1,3]диоксан-4,6-дионом в присутствии основания, с образованием соединения формулы VI

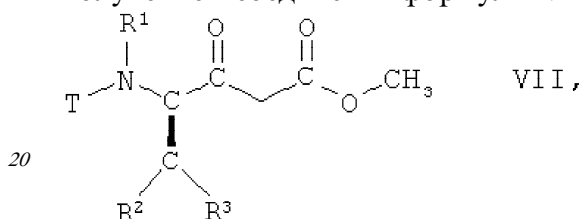
50



10 в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу;

(ii) взаимодействия соединения формулы VI, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу, с метанолом, с

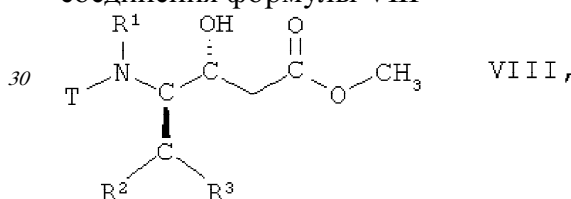
15 получением соединения формулы VII



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу;

(iii) восстановления соединения формулы VII, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу, с образованием

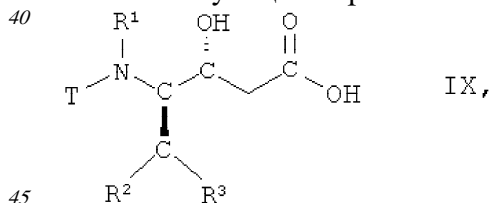
25 соединения формулы VIII



35 в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу;

(iv) гидролиза соединения формулы VIII, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу, с получением

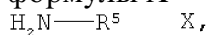
40 соответствующей карбоновой кислоты формулы IX



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу;

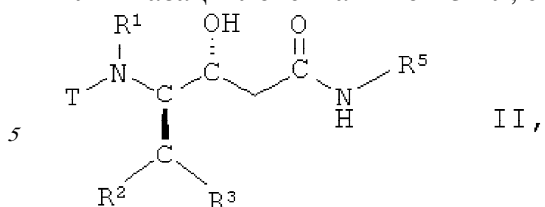
(v) взаимодействия соединения формулы IX, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1, и T представляет собой ВОС защитную группу, с соединением

50 формулы X



в которой  $R^5$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил, D-азаациклогептан-2-он-3-ил

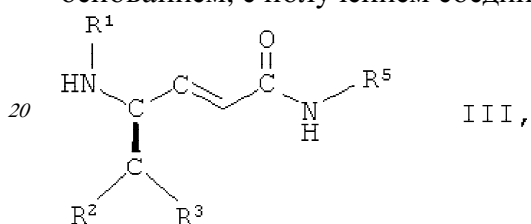
или L-азациклогептан-2-он-3-ил, с образованием соединения формулы II



10 в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  имеют значения, указанные в п.1, Т представляет собой ВОС защитную группу и  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -циклоалкил, D-азациклогептан-2-он-3-ил или L-азациклогептан-2-он-3-ил;

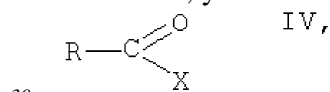
(vi) необязательно, очистки соединения формулы II, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют значения, указанные в п.1, и Т представляет собой ВОС защитную группу;

15 (vii) взаимодействия соединения формулы II, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют значения, указанные в п.1, и Т представляет собой ВОС защитную группу, с основанием, с получением соединения формулы III



25 в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют значения, указанные в п.1;

viii) взаимодействия соединения формулы III, в которой  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют значения, указанные в п.1, с соединением формулы IV



35 в которой R представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкила, трифторметила, гидроксигруппы и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигруппы, и X представляет собой галоген, в присутствии основания, с образованием соединения формулы I, в которой R,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$  имеют значения, указанные в п.1; и

(ix) необязательно, получения сольвата или гидрата.