

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 851**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 239/34	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01) A61P 25/16	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01) A61P 25/20	(2006.01)
A61K 31/538	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
A61P 1/14	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01) A61P 25/34	(2006.01)
A61P 13/08	(2006.01) A61P 25/36	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2011** **E 11826816 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015** **EP 2626350**

54 Título: **Compuesto de ciclopropano**

30 Prioridad:

22.09.2010 US 385342 P
22.09.2010 JP 2010211629

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2015

73 Titular/es:

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP

72 Inventor/es:

TERAUCHI, TARO;
TAKEMURA, AYUMI;
DOKO, TAKASHI;
YOSHIDA, YU;
TANAKA, TOSHIAKI;
SORIMACHI, KEIICHI;
NAOE, YOSHIMITSU;
BEUCKMANN, CARSTEN y
KAZUTA, YUJI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 540 851 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de ciclopropano

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto de ciclopropano que tiene un antagonismo del receptor de orexina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y a su uso medicinal. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto antes mencionado como ingrediente activo.

5 Antecedentes de la invención

La orexina-A (OX-A, que consiste en péptidos de 33 aminoácidos) y orexina-B (OX-B, que consiste en péptidos de aminoácidos), dos tipos de neuropéptidos intracerebrales, que son expresados por las neuronas localizadas en el hipotálamo del cerebro, se han descubierto (Documento de patente 5 y documento no patente 1) como ligandos endógenos de, receptores acoplados a la proteína G que existen principalmente en el cerebro, a saber, receptores de orexina (Documentos de patente 1-4). Se ha sabido que tales receptores de orexina incluyen dos subtipos, a saber, un receptor OX1 (OX1) como un subtipo tipo 1 y un receptor OX2 (OX2) como un subtipo tipo 2. OX1 se une a OX-A más selectivamente que OX-B y OX2 es capaz de unirse a OX-A, así como OX-B. Se ha hallado que la orexina estimula el consumo de alimentos de ratas y en consecuencia, se ha sugerido que la orexina puede cumplir un papel fisiológico como un mediador de un mecanismo de retroalimentación mediador para controlar el comportamiento alimentario (Documento no patente 1). A la inversa, se ha observado que las orexinas controlan las afecciones de sueño-vigilia. En consecuencia, se considera que las orexinas potencialmente llevarán a nuevas terapias para la narcolepsia, así como para el insomnio y otros trastornos del sueño (Documento no patente 2). Además, se ha sugerido que las señales de orexina en el área tegmental ventral con respecto a la plasticidad neural asociada con la dependencia a opioides y la dependencia de nicotina cumple un papel importante in vivo (Documento no patente 3 y Documento no patente 4). También se ha informado que el receptor de OX2 se inhibió selectivamente para aliviar la dependencia del etanol en experimentos mediante ratas (Documento no patente 5). Es más, se ha informado que el factor liberador de corticotropina (CRF), que interviene en el trastorno de depresión y ansiedad, interviene en comportamientos inducidos por orexina en ratas, y que la orexina puede desempeñar una función importante en algunas reacciones al estrés (Documento no patente 6).

Los receptores de orexina se hallan en el cerebro de mamífero y pueden tener numerosas implicancias en patologías tales como depresión; disforia; ansiedad; adicciones, trastorno compulsivo obsesivo; neurosis afectiva; neurosis depresiva; neurosis de ansiedad; trastorno distímico; trastorno del estado de ánimo; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastorno sexual; esquizofrenia; depresión maníaca; delirio; demencia; retardo mental severo y disquinesias tales como enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette; trastornos de alimentación; trastornos del sueño; enfermedades cardiovasculares, diabetes; trastorno del apetito/gusto; vómitos/náuseas; asma; enfermedad de Parkinson; síndrome/enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; hipopituitarismo; tumor/adenoma hipofisario; enfermedades hipotalámicas; enfermedad intestinal inflamatoria; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Froehlich; enfermedades hipofisarias, hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorrea funcional o psicogénica; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción hipotalámica-adrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de la deficiencia de la hormona de crecimiento; deficiencia de crecimiento idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; ritmos biológico y circadiano alterados; disturbios del sueño asociados con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca agua y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico; hemorragia subaracnoidea; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; tolerancia a la glucosa alterada; migraña; hiperalgesia; dolor; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor de quemaduras; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con infección, por ejemplo, VIH, dolor posquimioterapia; dolor posaccidente cerebrovascular; dolor posoperatorio; neuralgia; afecciones asociadas con dolor visceral tal como síndrome intestinal irritable, migraña y angina; incontinencia vesical urinaria, por ejemplo, incontinencia de urgencia; tolerancia a narcóticos o retiro de los narcóticos; apnea del sueño; narcolepsia; insomnio; parasomnia; y trastornos neurodegenerativos que incluyen entidades nosológicas tales como complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; epilepsia por degeneración pálido-ponto-nigral; trastornos convulsivos y otras enfermedades relacionadas con la disfunción del sistema de orexina general.

(2R)-2-[(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-metil-2-fenil-acetamida (ACT-078573; almorext), un compuesto que actúa como un antagonista del receptor de orexina, se ha desarrollado clínicamente como un agente terapéutico para el insomnio (Documento de patente 6). Este compuesto causa una disminución de la vigilia en las ratas, que se caracteriza por la disminución de las funciones de despertar y actividad locomotriz espontánea y aumenta en forma dependiente de la dosis el tiempo de sueño de movimiento ocular rápido (REM) y el tiempo de sueño no REM y este compuesto, cuando se administra a seres humanos normales, exhibe una reducción dependiente de la dosis de la latencia del sueño, eficacia del sueño y extensión del tiempo de sueño total (Documento no patente 7). También existe un artículo que informa que el compuesto, cuando se administra a los pacientes con insomnio, exhibe la mejora de la eficacia del sueño, acortamiento de la latencia del

sueño, aumento del sueño REM y mejora de la relación del sueño REM (Documento no patente 8). Además, también se ha descrito que este compuesto mejora la función de memoria de las ratas modelo (Documento de patente 7) y que el compuesto es efectivo para el trastorno de estrés pos-traumático (Documento de patente 8). A la inversa, 5-cloro-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol (MK-4305; suvorexant, Documento de patente 9) y MK-6096, que tienen antagonismos de orexina dual contra OX1 y OX2, se han desarrollado clínicamente como un medicamento para el insomnio.

Documentos del arte relacionado

Documentos de patente

Documento de patente 1: publicación internacional N.º WO 1996/34877

10 Documento de patente 2: JP 10-327888 A

Documento de patente 3: JP 10-327889 A

Documento de patente 4: JP 11-178588 A

Documento de patente 5: JP 10-229887 A

Documento de patente 6: publicación internacional N.º WO 2005/118548

15 Documento de patente 7: publicación internacional N.º WO 2007/105177

Documento de patente 8: publicación internacional N.º WO 2009/047723

Documento de patente 9: publicación internacional N.º WO 2008/069997

Documentos no patentes

Documento no patente 1: Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585

20 Documento no patente 2: Chemelly R. M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451.

Documento no patente 3: S. L. Borgland et al., Neuron, 2006, 49, 589-601

Documento no patente 4: C. J. Winrow et al., Neuropharmacology, 2010, 58, 185-194

Documento no patente 5: J. R. Shoblock et al., Psychopharmacology, 2011, 215, 191-203

25 Documento no patente 6: T. Ida et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2000, 270, 318-323

Documento no patente 7: F. Jenck et al., Nature Medicine 2007, 13, 150-155

Documento no patente 8: G. Dorffner et al., European Neuropsychopharmacology, Vol. 20, Supplement, 3, 2007, S252-S253

Breve síntesis de la invención

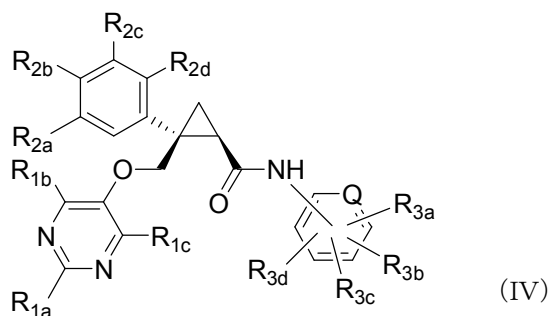
30 Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto de ciclopropano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con antagonismo del receptor de orexina y una composición farmacéutica que lo comprende.

La presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [16]:

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

35

[Fórmula 4]



en donde

Q representa -CH- o un átomo de nitrógeno,

5 R1a y R1b representan cada uno, de modo independiente, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo hidroxil-alquilo C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6,

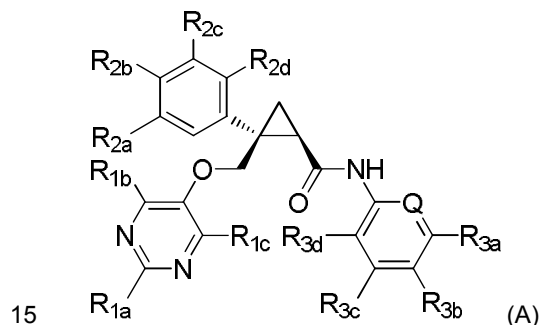
R1c representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

10 R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6 o un grupo ciano, y

15 R3a, R3b, R3c y R3d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6, un grupo ciano o un grupo ciano-alquilo C1-6.

[2] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula 5]



en donde

Q representa -CH- o un átomo de nitrógeno,cuando Q representa -CH- ,

20 R1a y R1b representan cada uno, de modo independiente, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6,

R1c representa un átomo de hidrógeno,

25 R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6,

R3a y R3c representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6, un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6, un grupo ciano o un grupo ciano-alquilo C1-6,

R3b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6, y

R3d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

o

cuando Q representa un átomo de nitrógeno,

R1a y R1b representan cada uno, de modo independiente, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo hidroxilo–alquilo C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6,

5 R1c representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo halo–alquilo C1–6,

R3a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6,

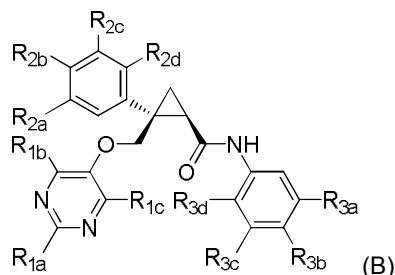
10 R3b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6 o un grupo halo–alquilo C1–6,

R3c representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6, y

R3d representa un átomo de hidrógeno.

15 [3] El compuesto de acuerdo con [1] o [2] anterior, que está representado por la siguiente fórmula (B) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula 6]



en donde

20 R1a y R1b representan cada uno, de modo independiente, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6,

R1c representa un átomo de hidrógeno,

R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo halo–alquilo C1–6,

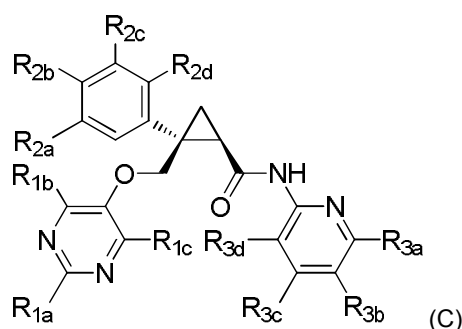
25 R3a y R3c representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6, un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6, un grupo ciano o un grupo ciano–alquilo C1–6,

R3b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6, y

30 R3d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

[4] El compuesto de acuerdo con [1] o [2] anterior, que está representado por la siguiente fórmula (C) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula 7]



en donde

R1a representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo hidroxi-alquilo C1-6,

5 R1b representa un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo hidroxi-alquilo C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6,

R1c representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6,

10 R3a representa un sustituyente seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 y un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6,

R3b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6,

R3c representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6, y

15 R3d representa un átomo de hidrógeno.

[5] El compuesto de acuerdo con [4] anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R1a representa un grupo metilo, R1b representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metoximetilo o un grupo metoxietilo y R1c representa un átomo de hidrógeno.

20 [6] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [5] que está seleccionado de los siguientes compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

1) (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 1),

2) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 16),

25 4) (1R,2S)-N-(3-clorofenil)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 24),

5) (1R,2S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 26),

6) (1R,2S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 32),

30 7) (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-N-(3-metoxifenil)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 36),

8) (1R,2S)-N-[3-(cianometil)fenil]-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 39),

9) (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenil-N-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 43),

35 10) (1R,2S)-N-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 45),

11) (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 51),

- 12) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-[5-fluoro-4-(metoximetil)piridin-2-il]-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 71),
- 13) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 73),
- 5 14) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 82),
- 15) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 84),
- 10 16) (1R,2S)-N-(4-cloropiridin-2-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 85),
- 17) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoximetilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 86),
- 18) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 92),
- 15 19) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 93),
- 20) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 94),
- 21) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 95),
- 20 22) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 96),
- 23) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 100),
- 24) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 104),
- 25 25) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoximetilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 109),
- 26) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 111),
- 30 27) (1R,2S)-2-(3-cianofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 117),
- 28) (1R,2S)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 119),
- 29) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 120),
- 35 30) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 121),
- 31) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 129),
- 40 32) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 130),
- 33) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 131),
- 34) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 132),
- 45 35) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 133),

- 36) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 134),
- 37) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 135),
- 5 38) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 137),
- 39) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 138),
- 10 40) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 139),
- 41) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[(4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 140),
- 42) (1R,2S)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 141),
- 15 43) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 145),
- 44) (1R,2S)-N-(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 149),
- 20 45) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 150),
- 46) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 164),
- 47) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 165),
- 25 48) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 166),
- 49) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 167),
- 30 50) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 168),
- 51) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 169),
- 52) (1R,2S)-N,2-bis(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 170),
- 35 53) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 173),
- 54) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 186),
- 40 55) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 189),
- 56) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 190),
- 57) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oximetil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 191),
- 45 58) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 192),

- 59) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 193),
- 60) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 194),
- 5 61) (1R,2S)-N,2-bis(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 195),
- 62) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 196),
- 10 63) (1R,2S)-N-(2,5-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 197),
- 64) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 198),
- 65) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 199),
- 15 66) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 201),
- 67) (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 202),
- 20 68) (1R,2S)-N,2-bis(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 203),
- 69) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 204),
- 70) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 205),
- 25 71) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 207),
- 72) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 211),
- 30 73) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 212),
- 74) (1R,2S)-N,2-bis(3,4-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 214),
- 75) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 216),
- 35 76) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 218),
- 77) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 219),
- 40 78) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 221),
- 79) (1R,2S)-2-(3-clorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 225),
- 80) (1R,2S)-2-(3-clorofenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 226),
- 45 81) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoxietil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 229),

- 82) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 231),
- 83) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 232),
- 5 84) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oximetil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 233),
- 85) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 234),
- 10 86) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oximetil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 235),
- 87) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 236),
- 88) (1R,2S)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 239),
- 15 89) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 240),
- 90) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 241),
- 20 91) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 242),
- 92) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 243),
- 93) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 244),
- 25 94) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(4-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 245),
- 95) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 246),
- 30 96) (1R,2S)-N-(4-cloropiridin-2-il)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 247),
- 97) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 248),
- 98) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 256),
- 35 99) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-trifluorometilfenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 266),
- 100) (1R,2S)-2-(4-bromofenil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 273),
- 40 101) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluorometilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 282),
- 102) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-iodofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 283),
- 103) (1R,2S)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-hidroximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 286),
- 45 104) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 316),

- 105) (1R,2S)-2-[[[4-fluorometil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 320),
- 106) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 321),
- 5 107) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 322),
- 108) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[[2-hidroximetil-4-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 323),
- 10 109) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-[5-fluoro-2-hidroxifenil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 324),
- 110) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 326),
- 111) (1R,2S)-N-(2-cianopiridin-4-il)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 41),
- 15 116) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 327),
- 117) (1R,2S)-N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 33),
- 20 118) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 53),
- 119) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 61),
- 120) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 88),
- 25 121) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 89),
- 122) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 91),
- 30 123) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 112),
- 124) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 200),
- 127) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 317),
- 35 128) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(4-fluorofenil)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 318),
- y
- 129) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 321).
- 40 [7] Un compuesto que está seleccionado de los siguientes compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:
- 1) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 1),
- 11) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 51),
- 45 14) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 82),

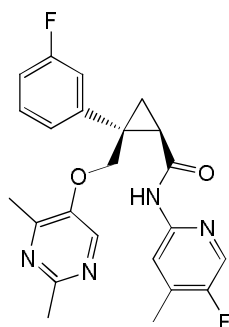
21) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 95),

31) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 129), y

5 89) (1R,2S)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 240).

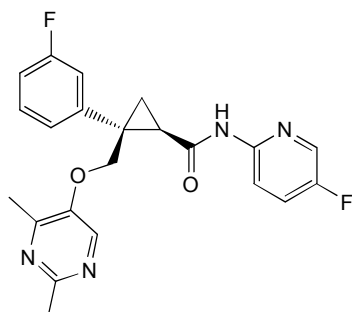
[8] (1R,2S)-2-[[[(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 82) representado por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

10 [Fórmula 8]



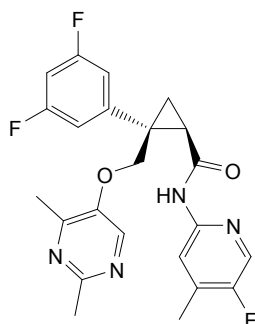
[9] (1R,2S)-2-[[[(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 95) representado por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

15 [Fórmula 9]



[10] (1R,2S)-2-(3,5-Difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 129) representado por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

20 [Fórmula 10]



[11] Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [10] anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[12] La composición farmacéutica de acuerdo con [11] anterior, que es para el tratamiento de trastorno del sueño para el cual el antagonismo del receptor de orexina es efectivo.

[13] La composición farmacéutica de acuerdo con [12] anterior, en donde dicho trastorno del sueño es insomnio.

5 [14] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [10] anteriores o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar como un ingrediente activo de una composición farmacéutica.

[15] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [14] anterior, en donde dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de trastorno del sueño para el cual el antagonismo del receptor de orexina es efectivo

10 [16] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [15] anterior, en donde dicho trastorno del sueño es insomnio.

El compuesto de ciclopropano de acuerdo con la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene antagonismo del receptor de orexina. En consecuencia, el compuesto de ciclopropano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene un uso potencial para el tratamiento de trastorno del sueño para el cual el antagonismo del receptor de orexina es efectivo, por ejemplo, insomnio.

15 La Fig. 1 muestra resultados obtenidos midiendo la prolongación del tiempo de sueño para cada uno de los compuestos de los Ejemplos 1, 51, 82, 95, 129 y 240 cuando se administran por vía oral a ratones.

Descripción detallada de la invención

De ahora en más, los significados de símbolos, términos y similares usados en la memoria descriptiva de la presente solicitud se explicarán y, así, la presente invención se describirá en detalle.

20 En la memoria descriptiva de la presente solicitud, la fórmula estructural de un compuesto puede indicar cierto isómero por conveniencia. La presente invención incluye todos los isómeros generados debido a la estructura del compuesto, tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos a base de átomos de carbono asimétricos, isómeros estéricos o tautómeros y sus mezclas isoméricas. Así, el compuesto de la presente invención no está limitado a las descripciones de una fórmula dada por conveniencia y puede ser un isómero o una mezcla. Conforme a ello, puede
25 haber un caso en el que el compuesto tenga átomos de carbono asimétricos en una de sus moléculas y existan una forma ópticamente activa y una forma racémica. Sin embargo, la presente invención no está limitada a ello, pero incluye todos los casos. Más aún, puede darse el caso en el que existan polimorfismos de cristales. La presente invención no está limitada a ello e incluye cristales individuales o mezclas de ellos. Distinto de los anhídridos, los hidratos también se pueden incluir. Estas sustancias también están incluidas todas en el alcance de las reivindicaciones en la memoria descriptiva de la presente solicitud.
30

La presente invención incluye un compuesto formado por rotulación isotópica del compuesto de la fórmula (IV). Este compuesto es idéntico al compuesto de la fórmula (IV) a excepción de que uno o varios de sus átomos están sustituidos con átomos que tienen una masa atómica o número atómico que es diferente de los generalmente hallados en la naturaleza. Los ejemplos de un isótopo que puede estar incluido en el compuesto de la presente
35 invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, azufre, yodo y cloro. Los ejemplos específicos incluyen 2H, 3H, 11C, 14C, 13N, 15O, 18F, 35S, 123I y 125I.

El compuesto de la presente invención y uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, una sal), que incluyen los isótopos antes descritos y/u otros isótopos, están incluidos en el alcance de las reivindicaciones en la memoria descriptiva de la presente solicitud. El compuesto de la presente invención isotópicamente rotulado, por
40 ejemplo, un compuesto en el que se incorporan un radioisótopo tales como 3H y/o 14C, es de utilidad para el ensayo de distribución tisular de un agente farmacéutico y/o un sustrato. Los isótopos 3H y 14C se consideran de utilidad debido a la facilidad de preparación y detección. Los isótopos 11C y 18F se consideran de utilidad para PET (tomografía de emisión de positrones) y el isótopo 125I se considera de utilidad para SPECT (tomografía computada de emisión de fotones individuales). Todos estos isótopos son de utilidad para representación del cerebro en
45 imágenes. La sustitución con un isótopo pesado tales como 2H es ventajoso para cierto tipo de terapia, tales como un aumento en la vida media in vivo o una reducción de la dosis necesaria debido a mayor estabilidad metabólica. Así, tal isótopo pesado se considera de utilidad en ciertas circunstancias. El compuesto de la fórmula (IV) de la presente invención isotópicamente rotulado se puede preparar de manera uniforme realizando procedimientos revelados en las fórmulas y/o Ejemplos tal como se describe más abajo, usando reactivos isotópicamente rotulados
50 de uso común en vez de reactivos no isotópicamente rotulados.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "átomo de halógeno" se usa para indicar un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc. Con preferencia, es un átomo de flúor o un átomo de cloro.

55 La expresión "grupo alquilo C1-6" se usa para indicar un grupo alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C1-6 preferido incluyen grupos alquilo lineales o ramificados tales como un grupo

metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-metil-2-etilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2-metilpentilo y un grupo 3-metilpentilo. De ellos, se prefieren más un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo n-propilo.

La expresión "grupo alquileo C1-6" se usa para indicar un grupo alquileo que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquileo C1-6 preferido incluyen grupos alquileo lineales o ramificados tales como un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo n-propileno, un grupo isopropileno, un grupo n-butileno, un grupo isobutileno, un grupo n-pentileno, un grupo isopentileno y un grupo neopentileno. De ellos, son más preferibles un grupo metileno, un grupo etileno y un grupo n-propileno.

La expresión "grupo alcoxi C1-6" se usa para indicar un grupo oxi unido al "grupo alquilo C1-6" antes mencionado. Los ejemplos específicos de tal grupo alcoxi C1-6 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propiloxi, un grupo 2-propiloxi, un grupo 2-metil-1-propiloxi, un grupo 2-metil-2-propiloxi, un grupo 1-butiloxi, un grupo 2-butiloxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-1-butiloxi, un grupo 3-metil-1-butiloxi, un grupo 2-metil-2-butiloxi, un grupo 3-metil-2-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-propiloxi, un grupo 1-hexiloxi, un grupo 2-hexiloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 4-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-metil-2-pentiloxi, un grupo 3-metil-2-pentiloxi, un grupo 4-metil-2-pentiloxi, un grupo 2-metil-3-pentiloxi, un grupo 3-metil-3-pentiloxi, un grupo 2,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2,2-dimetil-1-butiloxi, un grupo 2-etil-1-butiloxi, un grupo 3,3-dimetil-2-butiloxi y un grupo 2,3-dimetil-2-butiloxi, con preferencia, un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo 1-propiloxi.

La expresión "grupo halo-alquilo C1-6" se usa para indicar el "grupo alquilo C1-6" antes mencionado, en donde los átomos de hidrógeno están sustituidos con 1 a 5 "átomos de halógeno" antes mencionados. Los ejemplos específicos de tal grupo halo-alquilo C1-6 incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 2-fluoro-2-propilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo y un grupo 6-fluorohexilo, con preferencia, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo.

La expresión "grupo hidroxialquilo C1-6" se usa para indicar el "grupo alquilo C1-6" antes mencionado, en donde los átomos de hidrógeno están sustituidos con 1 a 2 grupos hidroxilo. Los ejemplos específicos de tal grupo hidroxialquilo C1-6 incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,2-dihidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 1,2-dihidroxipropilo, un grupo 1,3-dihidroxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 5-hidroxipentilo y un grupo 6-hidroxihexilo, con preferencia, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo y un grupo 2-hidroxietilo.

La expresión "grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6" se usa para indicar el "grupo alcoxi C1-6" antes mencionado unido con el "grupo alquilo C1-6" antes mencionado. Los ejemplos específicos de tal grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6 incluyen un grupo metoximetilo, un grupo 1-metoxietilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 1-metoxipropilo, un grupo 2-metoxipropilo, un grupo 3-metoxipropilo, un grupo 2-metoxi-2-propilo, un grupo (1-propiloxi)metilo, un grupo (2-propiloxi)metilo, un grupo 1-(1-propiloxi)etilo, un grupo 2-(1-propiloxi)etilo, un grupo 1-(2-propiloxi)etilo, un grupo 2-(2-propiloxi)etilo, un grupo 1-(1-propiloxi)propilo, un grupo 2-(1-propiloxi)propilo, un grupo 3-(1-propiloxi)propilo, un grupo 2-(1-propiloxi)-2-propilo, un grupo 1-(2-propiloxi)propilo, un grupo 2-(2-propiloxi)propilo, un grupo 3-(2-propiloxi)propilo y un grupo 2-(2-propiloxi)-2-propilo, con preferencia, un grupo metoxietilo, un grupo 1-metoxietilo y un grupo 2-metoxietilo.

La expresión "grupo alquil C1-6-carbonilo" se usa para indicar un grupo alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo carbonilo. Los ejemplos de un grupo alquil C1-6-carbonilo preferido incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo.

La expresión "grupo alquil C1-6-sulfonilo" se usa para indicar un grupo alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo sulfonilo. Los ejemplos de tal grupo alquil C1-6-sulfonilo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo t-butilsulfonilo, un grupo n-pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo neopentilsulfonilo, un grupo n-hexilsulfonilo y un grupo 1-metilpropilsulfonilo.

La expresión "grupo cicloalquilo C3-8" se usa para indicar un grupo alquilo cíclico que contiene 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo cicloalquilo C3-8 preferido incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

La expresión “grupo arilo” se usa para indicar un grupo arilo seleccionado del grupo 1. Grupo 1 indica un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo azulenilo, un grupo antrilo y un grupo fenantrilo, con preferencia, un grupo fenilo y un grupo naftilo.

La expresión “grupo heteroarilo” se usa para indicar un grupo heteroarilo seleccionado del grupo 2. Grupo 2 implica un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo furazanilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo triazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, un grupo quinolilo y un grupo isoquinolilo, con preferencia, un grupo tienilo y un grupo piridilo.

La expresión “grupo heterocíclico” se usa para indicar un grupo arilo seleccionado del grupo 3. Grupo 3 indica un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo furazanilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo triazinilo, un grupo 2-piridonilo, un grupo 4-piridonilo, un grupo piridazidonilo, un grupo pirimidonilo, un grupo purinilo, un grupo pteridinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo naftilidilo, un grupo quinoxalilo, un grupo cinnolilo, un grupo quinazolilo, un grupo ftalazilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo imidazotiazolilo, un grupo imidazoxazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo tienopiridilo, un grupo furopiridilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, un grupo piridopirimidinilo, un grupo oxodihidropiridopirimidinilo, un grupo benzofurilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo tienofurilo, un grupo dihidroisobenzofuranilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo 1,3-dioxaindanilo, un grupo 1,4-dioxatetralinilo y un grupo dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, con preferencia, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo quinolilo y un grupo isoquinolilo.

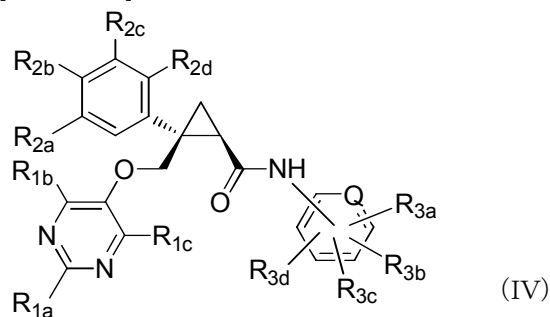
La expresión “Grupo sustituyente α ” se usa para indicar un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, una fórmula $-NR_6R_7$ en donde R_6 y R_7 representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1–6, un grupo alquilo C1–6 que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β , un grupo alcoxi C1–6 que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β , un grupo alquil C1–6-carbonilo que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β , un grupo alquil C1–6-sulfonilo que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β , un grupo arilo seleccionado del grupo 1, que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo 2, que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β . Con preferencia, “Grupo sustituyente α ” es un grupo ciano, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo hidroxilo, un grupo dimetilamino, un grupo hidroximetilo, un grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metoximetilo o un grupo cianometilo.

La expresión “Grupo sustituyente β ” se usa para indicar un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C3–8 y un grupo alcoxi C1–6.

El compuesto de ciclopropano de la fórmula (IV) de la presente invención también puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos de tal sal farmacéuticamente aceptable incluyen: sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, un sulfato, un nitrato, un perclorato, un fosfato, un carbonato, un bicarbonato, un fluorhidrato, un clorhidrato, un bromhidrato, un yodhidrato); carboxilatos orgánicos (por ejemplo, un acetato, un oxalato, un maleato, un tartrato, un fumarato, un citrato); sulfonatos orgánicos (por ejemplo, un metansulfonato, un trifluorometansulfonato, un etansulfonato, un bencensulfonato, un toluensulfonato, un canforsulfonato); sales de aminoácidos (por ejemplo, un aspartato, un glutamato); sales de amina cuaternaria; sales de metales alcalinos (por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio); y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, una sal de magnesio, una sal de calcio).

Las formas de realización de la presente invención incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

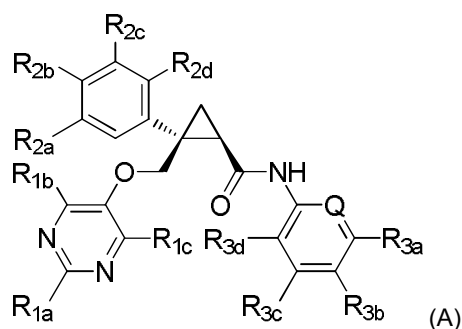
[Fórmula 11]



en donde Q, R1a, R1b, R1c, R2a, R2b, R2c, R2d, R3a, R3b, R3c y R3d tiene las mismas definiciones que las que están de acuerdo con [1] anterior.

- 5 Las formas de realización de la presente invención incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

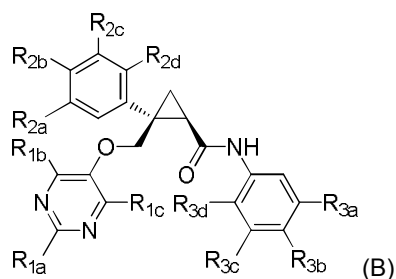
[Fórmula 12]



- 10 en donde Q, R1a, R1b, R1c, R2a, R2b, R2c y R2d tiene las mismas definiciones que las que están de acuerdo con [2] anterior, y, cuando Q representa $-CH-$ o un átomo de nitrógeno, R3a, R3b, R3c y R3d tiene las mismas definiciones que las que están de acuerdo con [2] anterior.

Las formas de realización de la presente invención incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula (B) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

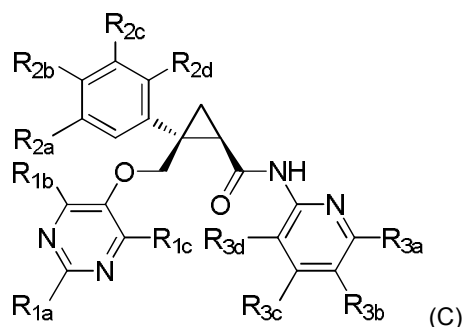
[Fórmula 13]



- 15 en donde R1a, R1b, R1c, R2a, R2b, R2c, R2d, R3a, R3b, R3c y R3d tiene las mismas definiciones que las que están de acuerdo con [3] anterior.

Las formas de realización de la presente invención incluyen un compuesto representado por la siguiente fórmula (C) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula 14]



en donde R1a, R1b, R1c, R2a, R2b, R2c, R2d, R3a, R3b, R3c y R3d tiene las mismas definiciones que las que están de acuerdo con [4] anterior.

- 5 En la forma de realización de la presente invención, se prefiere el compuesto de fórmula (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde Q es $-\text{CH}-$ o un átomo de nitrógeno, y, cuando Q es un átomo de nitrógeno, $-\text{NH}-$ de $-\text{CONH}-$ se puede unir a la posición 2, 3 ó 4 en relación con Q del anillo fenilo.

- 10 En la forma de realización de la presente invención, se prefiere el compuesto de fórmula (B) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R1a es un grupo alquilo C1-6; R1b es un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6; R1c es un átomo de hidrógeno; R2a, R2b, R2c y R2d son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6; R3a y R3c son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6, un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6, un grupo ciano o un grupo ciano-alquilo C1-6; R3b es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6; y R3d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

- 20 En la forma de realización de la presente invención, se prefiere el compuesto de fórmula (C) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R1a es un grupo alquilo C1-6 o un grupo hidroxialquilo C1-6; R1b es un grupo alquilo C1-6, un grupo hidroxialquilo C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6; R1c es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo; R2a, R2b, R2c y R2d son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6; R3a es un sustituyente seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 y un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6; R3b es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6; R3c es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6; y R3d es un átomo de hidrógeno.

En la forma de realización de la presente invención, se prefiere en particular el compuesto de fórmula (C) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R1a es un grupo metilo; R1b es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metoximetilo o un grupo metoxietilo; y R1c es un átomo de hidrógeno.

- 30 Específicamente, el compuesto de ciclopropano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención está seleccionado, con preferencia, de los siguientes compuestos:

- 1) (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropanecarboxamida (Ejemplo 1),
- 2) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropanecarboxamida (Ejemplo 16),
- 35 4) (1R,2S)-N-(3-clorofenil)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropanecarboxamida (Ejemplo 24),
- 5) (1R,2S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropanecarboxamida (Ejemplo 26),
- 6) (1R,2S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropanecarboxamida (Ejemplo 32),
- 40 7) (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-N-(3-metoxifenil)-2-fenilciclopropanecarboxamida (Ejemplo 36),
- 8) (1R,2S)-N-[3-(cianometil)fenil]-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenilciclopropanecarboxamida (Ejemplo 39),
- 9) (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-fenil-N-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropanecarboxamida (Ejemplo 43),

- 10) (1R,2S)-N-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 45),
- 11) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 51),
- 5 12) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-[5-fluoro-4-(metoximetil)piridin-2-il]-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 71),
- 13) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 73),
- 10 14) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 82),
- 15) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 84),
- 16) (1R,2S)-N-(4-cloropiridin-2-il)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 85),
- 15 17) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoximetilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 86),
- 18) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 92),
- 19) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)-N-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 93),
- 20 20) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 94),
- 21) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 95),
- 25 22) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 96),
- 23) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 100),
- 24) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 104),
- 30 25) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoximetilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 109),
- 26) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 111),
- 35 27) (1R,2S)-2-(3-cianofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 117),
- 28) (1R,2S)-2-[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 119),
- 29) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 120),
- 40 30) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 121),
- 31) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 129),
- 45 32) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 130),
- 33) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 131),

- 34) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 132),
- 35) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 133),
- 5 36) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 134),
- 37) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 135),
- 10 38) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 137),
- 39) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 138),
- 40) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 139),
- 15 41) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[(4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 140),
- 42) (1R,2S)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 141),
- 20 43) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 145),
- 44) (1R,2S)-N-(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 149),
- 45) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida (Ejemplo 150),
- 25 46) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 164),
- 47) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 165),
- 30 48) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 166),
- 49) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 167),
- 50) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 168),
- 35 51) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 169),
- 52) (1R,2S)-N,2-bis(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 170),
- 40 53) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 173),
- 54) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 186),
- 55) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 189),
- 45 56) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 190),

- 57) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 191),
- 58) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 192),
- 5 59) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 193),
- 60) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 194),
- 10 61) (1R,2S)-N,2-bis(3-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 195),
- 62) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 196),
- 63) (1R,2S)-N-(2,5-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 197),
- 15 64) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 198),
- 65) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 199),
- 20 66) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopropancarboxamida (Ejemplo 201),
- 67) (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 202),
- 68) (1R,2S)-N,2-bis(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 203),
- 25 69) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 204),
- 70) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 205),
- 30 71) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 207),
- 72) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 211),
- 73) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 212),
- 35 74) (1R,2S)-N,2-bis(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 214),
- 75) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 216),
- 40 76) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 218),
- 77) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 219),
- 78) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 221),
- 45 79) (1R,2S)-2-(3-clorofenil)-2-[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 225),

- 80) (1R,2S)-2-(3-clorofenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 226),
- 81) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoxietil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 229),
- 5 82) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 231),
- 83) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 232),
- 10 84) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oximetil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 233),
- 85) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 234),
- 86) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oximetil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 235),
- 15 87) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 236),
- 88) (1R,2S)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 239),
- 20 89) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 240),
- 90) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 241),
- 91) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 242),
- 25 92) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 243),
- 93) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 244),
- 30 94) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(4-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 245),
- 95) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 246),
- 96) (1R,2S)-N-(4-cloropiridin-2-il)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 247),
- 35 97) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 248),
- 98) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 256),
- 40 99) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-trifluorometilfenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 266),
- 100) (1R,2S)-2-(4-bromofenil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida (Ejemplo 273),
- 101) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluorometilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 282),
- 45 102) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-iodofenil)ciclopropancarboxamida (Ejemplo 283),

- 103) (1R,2S)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-hidroximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 286),
- 104) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 316),
- 5 105) (1R,2S)-2-[[4-fluorometil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 320),
- 106) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 321),
- 10 107) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 322),
- 108) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[2-hidroximetil-4-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 323),
- 109) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-[5-fluoro-2-hidroxifenil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 324),
- 15 110) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 326),
- 111) (1R,2S)-N-(2-cianopiridin-4-il)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 41),
- 20 116) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 327),
- 117) (1R,2S)-N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 33),
- 118) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 53),
- 25 119) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 61),
- 120) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 88),
- 30 121) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 89),
- 122) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 91),
- 123) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 112),
- 35 124) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 200),
- 127) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 317),
- 40 128) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(4-fluorofenil)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 318),
- y
- 129) (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 321).
- Con mayor preferencia, el compuesto de ciclopropano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está
- 45 seleccionado de los siguientes compuestos:
- (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 1),

(1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 51),

(1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 82),

5 (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 95),

(1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 129), y

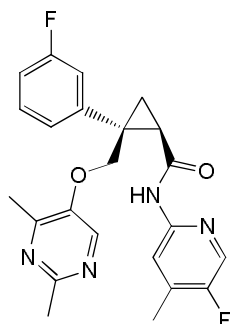
10 (1R,2S)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 240).

Con preferencia particular, el compuesto de ciclopropano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está seleccionado de los siguientes compuestos:

(1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 82) representado por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

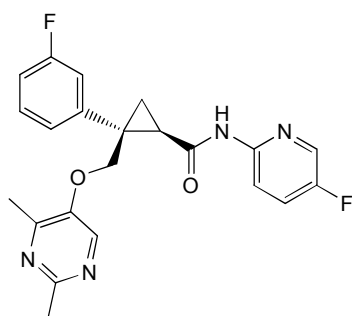
15

[Fórmula 15]



(1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 95) representado por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

20 [Fórmula 16]

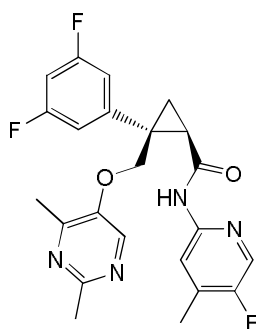


y

(1R,2S)-2-(3,5-Difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (Ejemplo 129) representado por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

25

[Fórmula 17]



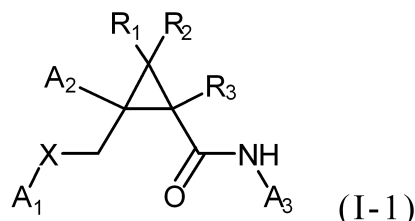
A continuación, se describirá un método para producir el compuesto de la fórmula (IV) de la presente invención [de ahora en más mencionado como compuesto (IV); compuestos representados por otras formulaciones se mencionarán de la misma manera] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede producir por medio del siguiente método.

El compuesto (IV) y uno de sus intermediarios se pueden sintetizar, por ejemplo, por medio de los siguientes métodos de producción general de la siguiente fórmula general (I-1) y métodos descritos en los ejemplos de producción y Ejemplos que se describirán más adelante.

Fórmula (I-1):

[Fórmula 18]



en donde

A1 representa un grupo pirimidinilo o un grupo N-óxido de pirimidinilo, cada uno de los cuales puede tener opcionalmente sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ,

A2 y A3 representan cada uno, de modo independiente, un grupo arilo seleccionado del grupo 1, que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α o un grupo heterocíclico seleccionado del grupo 3, que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β ,

R1, R2 y R3 representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β o un grupo cicloalquilo C3-8 que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β ,

X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquileo C1-6, una fórmula $-NR_4-$ en donde R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6,

en donde

Grupo sustituyente α : un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, una fórmula $-NR_5R_6$ en donde R5 y R6 representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6, un grupo alquilo C1-6 que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β , un grupo alcoxi C1-6 que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β , un grupo alquil C1-6-carbonilo que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β , un grupo alquil C1-6-sulfonilo que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β , un grupo arilo seleccionado del grupo 1, que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β y un grupo heteroarilo seleccionado del grupo 2, que opcionalmente puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente β ;

Grupo sustituyente β : un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C3–8 y un grupo alcoxi C1–6;

Grupo 1: un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo azulenilo, un grupo antrilo y un grupo fenantrilo;

5 Grupo 2: un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo furazanilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo triazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, un grupo quinolilo y un grupo isoquinolilo; y

10 Grupo 3: un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo furazanilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo triazinilo, un grupo 2–piridonilo, un grupo 4–piridonilo, un grupo piridazidionilo, un grupo pirimididionilo, un grupo purinilo, un grupo pteridinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo naftilidilo, un grupo quinoxalilo, un grupo cinolilo, un grupo quinazolilo, un grupo ftalazilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo imidazotiazolilo, un grupo imidazoxazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo tienopiridilo, un grupo fluoropiridilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxadiazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, un grupo piridopirimidinilo, un grupo oxodihidropiridopirimidinilo, un grupo benzofurilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzotiadiazolilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo tienofurilo, un grupo dihidrousobenzofuranilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo 1,3–dioxaindano, un grupo 1,4–dioxatetralinilo y un grupo dihidrobenzo[1,4]oxazinilo.

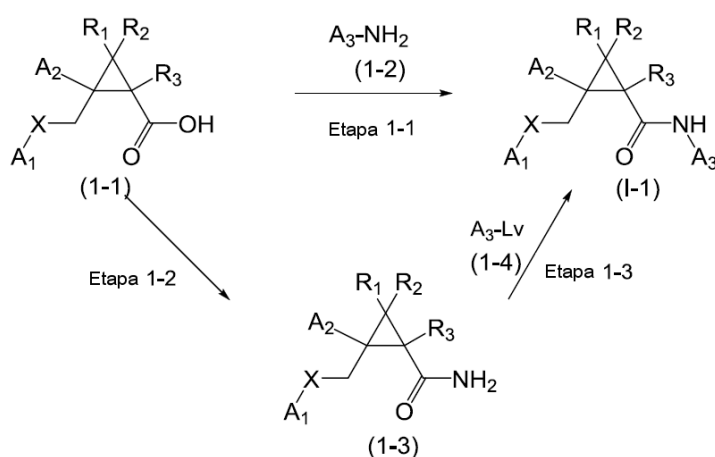
El “grupo saliente” en un compuesto de materia primera usado en la producción del compuesto (IV) de la presente invención no está particularmente limitado siempre que se pueda usar en una reacción de sustitución nucleofílica.

25 Los ejemplos preferidos de tal grupo saliente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquil C1–6–sulfonilo que puede estar sustituido con el grupo sustituyente α antes descrito y un grupo arilsulfonilo que puede estar sustituido con el grupo sustituyente α antes descrito. Los ejemplos específicos incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metansulfonilo, un grupo trifluorometansulfonilo y un grupo p–toluensulfonilo.

1. Método de producción general 1:

30 [Fórmula 19]

Esquema 1



35 en donde R1, R2 y R3 representan cada uno hidrógeno; Lv representa un grupo saliente que incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno (un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.) y un grupo sulfonilo tales como un grupo metansulfonilo, un grupo p–toluensulfonilo o un grupo trifluorometansulfonilo (que está representado por TfO en la fórmula); y A1, A2, A3 y X tienen los mismos significados que los descritos con anterioridad.

Etapa 1-1:

La presente etapa es una etapa de condensación directa del compuesto (1-1) con el compuesto (1-2) (método 1) o inducción del compuesto (1-1) en un haluro de ácido (método 2), un anhídrido de ácido mixto (método 3), un éster activo (método 4) o similares y luego condensación del producto obtenido con el compuesto (1-2), de modo de obtener el compuesto (I-1).

5 Método 1:

Cuando el compuesto (1-1) se condensa directamente con el compuesto (1-2), se usa un agente de condensación. Tal reacción de condensación se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas comúnmente que se describen en publicaciones tal como se indica más abajo. Los métodos conocidos se describen, por ejemplo, en Rosowsky, A.; Forsch, R. A.; Moran, R. G.; Freisheim, J. H.; J. Med. Chem., 34(1), 227-234 (1991), Brzostwska, M.; Brossi, A.; Flippen-Anderson, J. L.; Heterocycles, 32(10), 1968-1972 (1991), Romero, D. L.; Morge, R. A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; Mai, P. D.; Palmer, J. R.; Johnson, P. D.; Smith, H. W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R. L.; Reusser, F.; Althaus, I. W.; Downey, K. M.; So, A. G.; Resnick, L.; Tarpley, W. G.; Aristoff, P. A.; J. Med. Chem., 37(7), 998-1014 (1994).

El compuesto (1-1) puede ser una forma libre o una sal.

- 15 El solvente usado en la presente invención no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción. Los ejemplos de tal solvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de metilo, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, tolueno y xileno. Los ejemplos de un agente de condensación incluyen CDI (N,N'-carbonildiimidazol), Bop (hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi(tri(dimetilamino))fosfonio), WSC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), dietilfosforilcianuro y PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio). El compuesto (1-2) se usa en una cantidad de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso con respecto al compuesto (1-1). Además, una base orgánica como trietilamina se puede añadir en una cantidad de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso al compuesto (1-1), de ser necesario.

- 25 El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 0,5 a 48 horas y con preferencia, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción depende de la materia prima usada, un solvente usado y similares y, así, no está limitada en particular. Va, con preferencia, de una temperatura de enfriamiento con hielo a una temperatura de reflujo del solvente.

Método 2: (método de síntesis usando haluro de ácido)

- 30 En la presente reacción, el compuesto (1-1) se convierte en el correspondiente haluro de ácido de acuerdo con un método conocido por un experto en el arte y el haluro de ácido se hace reaccionar luego con el compuesto (1-2) para obtener el compuesto (I-1).

- 35 Los ejemplos de una base usada en la reacción incluyen trietilamina, piridina, carbonato de potasio y diisopropiletilamina. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de -78 °C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, va de -20 °C a temperatura ambiente. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y sea capaz de disolver una sustancia de partida hasta cierto grado. Los ejemplos preferidos de tal solvente incluyen tetrahidrofurano, éter, tolueno y diclorometano.

Método 3: (método de síntesis usando anhídrido de ácido)

- 40 Después de convertir el compuesto (1-1) en un anhídrido de ácido mixto, el anhídrido de ácido mixto se deja reaccionar con el compuesto (1-2), de modo de obtener el compuesto (I-1). El anhídrido de ácido mixto se puede sintetizar por medios conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, se puede sintetizar haciendo reaccionar el compuesto (1-1) con un éster de ácido clorofórmico como cloroformiato de etilo en presencia de una base como trietilamina. Tal éster de ácido clorofórmico y una base se usan en una cantidad de 1 a 2 equivalentes con respecto al compuesto (1-1). La temperatura de reacción va de -30 °C a temperatura ambiente y con preferencia, de -20 °C a temperatura ambiente.

La etapa de condensación del anhídrido de ácido mixto y el compuesto (1-2) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto con el compuesto (1-2) en un solvente tales como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. El compuesto (1-2) se usa en una cantidad de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso con respecto del anhídrido de ácido mixto.

- 50 El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 0,5 a 48 horas y con preferencia, de 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción va de -20 °C a 50 °C y con preferencia, de -20 °C a temperatura ambiente.

Método 4: (método de síntesis usando éster activo)

Después de convertir el compuesto (1-1) en un éster activo, el éster activo se deja reaccionar con el compuesto (1-2), de modo de obtener el compuesto (I-1). La etapa de obtención del éster activo se lleva a cabo, por ejemplo,

haciendo reaccionar el compuesto (1-1) con un reactivo sintetizador de éster activo en un solvente tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida en presencia de un agente de condensación como DCC. Un ejemplo del reactivo sintetizador de éster activo es N-hidroxisuccinimida. Tal reactivo sintetizador de éster activo y un agente de condensación se usan en una cantidad de 1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto (1-1). El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 0,5 a 48 horas y con preferencia, de 0,5 a 24 horas.

La temperatura de reacción va de -20 °C a -50 °C y con preferencia, de -20 °C a temperatura ambiente.

La etapa de condensación del éster activo y el compuesto (1-2) se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el éster activo con el compuesto (1-2) en un solvente tales como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. El compuesto (1-2) se usa en una cantidad de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso con respecto del éster activo. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 0,5 a 48 horas y con preferencia, de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción va de -20 °C a -50 °C y, con preferencia, de -20 °C a temperatura ambiente.

Etapa 1-2:

La presente etapa es una etapa de obtención del compuesto (1-3) a partir del compuesto (1-2).

La presente etapa es una etapa de conversión del compuesto (1-1) en el correspondiente haluro de ácido o anhídrido de ácido por medio de los métodos descritos en el Método 2 y el Método 3 anteriores y luego haciendo reaccionar el haluro de ácido o anhídrido de ácido con amoníaco, de modo de obtener el compuesto (1-3). El amoníaco usado en la reacción puede ser gas o una solución acuosa. También puede ser una sal de amoníaco. El compuesto (1-3) también se puede producir haciendo reaccionar hexametildisilazano con un haluro de ácido y luego añadiendo metanol al producto de reacción, seguido por un tratamiento con ácido (R. Pellegata et al., *Synthesis*, 1985, 517).

Más aún, el compuesto (1-3) también se puede producir calentando el compuesto (1-1) y urea.

Etapa 1-3:

La presente etapa es una etapa de obtención del compuesto (I-1) a partir del compuesto (1-3).

Esta es una etapa de someter el compuesto (1-3) y el compuesto (1-4) a una reacción de acoplamiento usando un metal de transición, de modo de obtener el compuesto (I-1).

En la presente etapa, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones tales que se apliquen comúnmente a la reacción de acoplamiento entre un haluro de arilo o ácido arilborónico y una amida ácida, en donde se usa un metal de transición.

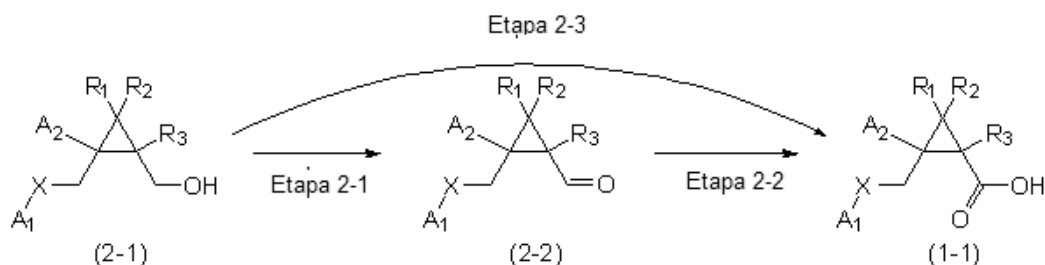
Se describe una reacción usando cobre, por ejemplo, en publicaciones tales como Hanhui Xu, Christian Wolf, *Chem. Commun.* 2009, 1715; y Suribabu Jammy et al., *Synlett.* 2009 (20), 3323. El tipo de reactivo de cobre usado en la presente reacción no está limitado en particular. Los ejemplos preferidos de tal reactivo de cobre incluyen yoduro cuproso, óxido cuproso y trifluorometansulfonato de cobre (II).

Una reacción de acoplamiento usando un complejo de paladio se describe, por ejemplo, en publicaciones tales como Van den Hoogenband, A et al., *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8535; y Ghosh, A et al., *Org. Lett.* 2003, 5, 2207. El tipo de reactivo de paladio usado en la presente reacción no está limitado en particular. Los ejemplos preferidos de tal reactivo de paladio incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de paladio y acetato de paladio (II). Los ejemplos de un ligando usado en la presente reacción incluyen XantPhos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenoe), X-Phos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), DPPF (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y tris(ter-butiloxi)fosfina. El reactivo de metal de transición se usa en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 0,1 equivalente con respecto a la cantidad de materia prima. El tipo de un solvente usado en la presente reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción. Los ejemplos preferidos de tal solvente incluyen benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de una temperatura de enfriamiento con hielo a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo del solvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 0,5 a 48 horas y con preferencia, de 0,5 a 24 horas.

Método de producción general 2:

[Fórmula 20]

Esquema 2



en donde A1, A2, R1, R2, R3 y X tienen los mismos significados que los descritos con anterioridad.

El método de producción general 2 es un método para producir el compuesto (1-1) que es un intermediario sintético del compuesto (I-1) de acuerdo con la presente invención, que usa el compuesto (2-1) como una materia prima e incluye [etapa 2-1] y [etapa 2-2] o [etapa 2-3].

El compuesto (2-1) se puede producir a partir de un producto asequible en comercios por medio de un método conocido por un experto en el arte. Además, también se puede producir aplicando los métodos descritos en los ejemplos de producción en los ejemplos.

Etapa 2-1:

- La presente etapa es una etapa de someter el compuesto (2-1) a una reacción de oxidación para obtener el compuesto (2-2). Un compuesto de aldehído se puede obtener a partir de un compuesto de alcohol acuerdo con un método conocido por un experto en la técnica.

Los ejemplos de un método de oxidación conocido usado en la reacción incluyen oxidación de Swern, oxidación de Corey-Kim, oxidación de Moffatt, oxidación de PCC, oxidación de PDC, oxidación de Dess-Martin, oxidación de SO₃-piridina y oxidación TEMPO.

El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos de tal solvente incluyen dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano y cloroformo.

La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de -78 °C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de -78 °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

Etapa 2-2:

La presente etapa es una etapa de someter el compuesto (2-2) a una reacción de oxidación para obtener el compuesto (1-1). Un compuesto de ácido carboxílico se puede obtener a partir de un aldehído compuesto de acuerdo con un método conocido por un experto en la técnica.

Como un método de oxidación, se puede aplicar un método de oxidación de uso común. Por ejemplo, se pueden aplicar los métodos descritos en los ejemplos de producción en los Ejemplos.

Etapa 2-3:

La presente etapa es una etapa de someter el compuesto (2-1) a una reacción de oxidación para obtener el compuesto (1-1). Como condiciones de oxidación, se pueden aplicar las condiciones usadas comúnmente. Por ejemplo, la oxidación se puede llevar a cabo usando TEMPO-bisacetiliodobenceno. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Por ejemplo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o similares se mezcla con agua y se puede usar el solvente mixto.

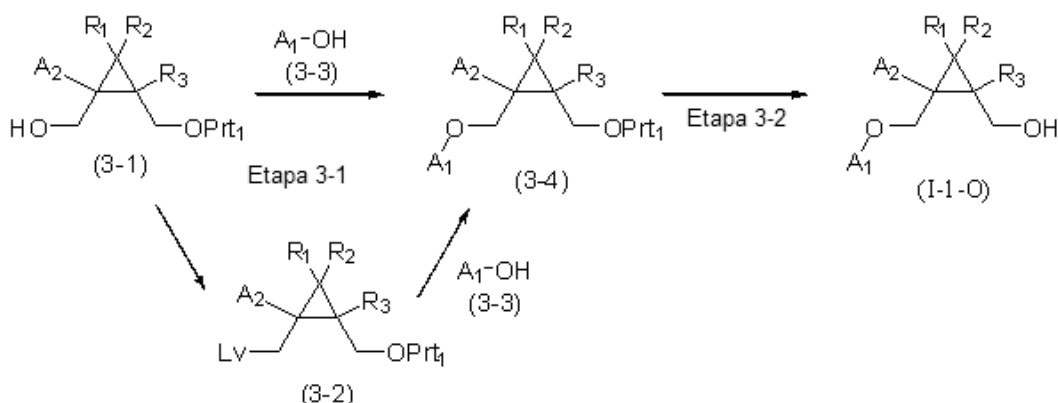
La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

Más aún, se pueden aplicar los métodos descritos en los ejemplos de producción en los Ejemplos.

Método de producción general 3:

[Fórmula 23]

Esquema 3



en donde Lv representa un grupo saliente tales como un átomo de halógeno (un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o similares), un grupo sulfonyloxi tales como un grupo metansulfonyloxi, un grupo p-toluensulfonyloxi o un grupo trifluorometansulfonyloxi o similares; Prt₁ representa un grupo protector para un grupo hidroxilo; y A₁, A₂, R₁, R₂ y R₃ tienen los mismos significados que los descritos con anterioridad.

El método de producción general 3 es un método para producir el compuesto (I-1-O) que es un intermediario sintético del compuesto (IV) de acuerdo con la presente invención, que usa el compuesto (3-1) como una materia prima e incluye [etapa 3-1] y [etapa 3-2].

El compuesto (I-1-O) también se puede producir a partir de un producto asequible en comercios de acuerdo con un método conocido por un experto en la técnica. Además, también se puede producir aplicando los métodos descritos en los ejemplos de producción en los Ejemplos.

Etapa 3-1:

La presente etapa es una etapa en que se deja reaccionar el compuesto (3-1) directamente con el compuesto (3-3) o se convierte el compuesto (3-1) en el compuesto (3-2) y luego se deja reaccionar el compuesto (3-2) con el compuesto (3-3), de modo de obtener el compuesto (3-4).

Cuando el compuesto (3-1) se deja reaccionar directamente con el compuesto (3-3), la presente reacción se puede llevar a cabo en condiciones generalmente usadas en la reacción de Mitsunobu (por ejemplo, condiciones descritas en O. Mitsunobu, Synthesis, 1(1981), D. L. Hughes, Organic Reactions, 42, 335(1992), etc.).

La reacción se lleva a cabo usando un derivado de fosfina tales como trifenilfosfina y un diéster de ácido azodicarboxílico tales como dietilazodicarboxilato o diisopropilazodicarboxilato. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Por ejemplo, se puede usar tetrahidrofurano, benceno, tolueno o N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de una temperatura de enfriamiento con hielo a temperatura ambiente.

De modo alternativo, el compuesto (3-4) se puede producir por conversión del compuesto (3-1) en el compuesto (3-2) con un grupo saliente y luego se realiza una reacción de sustitución nucleofílica entre el compuesto (3-2) y el compuesto (3-3). Específicamente, se deja actuar una base sobre el compuesto (3-3) para formar un anión y el anión se hace reaccionar luego con el compuesto (3-2), de modo de obtener el compuesto (3-4), por ejemplo.

El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción. La presente reacción se puede llevar a cabo dejando actuar una base apropiada sobre el compuesto (3-3), en una cantidad de 1 equivalente a una cantidad en gran exceso con respecto al compuesto, en un solvente orgánico tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Los ejemplos de la base usada incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butoxido de potasio.

La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de -78 °C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de una temperatura de enfriamiento con hielo a 100 °C.

El compuesto (3-2) se puede producir por conversión del grupo hidroxilo del compuesto (3-1) en un grupo saliente.

Los ejemplos de tal grupo saliente incluyen un átomo de halógeno (un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo) y un grupo sulfonyloxi tales como un grupo metansulfonyloxi, un grupo p-toluensulfonyloxi o un grupo trifluorometansulfonyloxi.

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas en general en una reacción de conversión del grupo hidroxilo en tal grupo saliente (por ejemplo, condiciones descritas en R. K. Crossland y K. L. Servis, *Journal of Organic Chemistry*, 35, 3195 (1970), Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada e Y. Tanabe, *Tetrahedron*, 55, 2183 (1999).

- 5 Cuando el grupo saliente es un átomo de halógeno por ejemplo, el compuesto (3-2) se puede producir dejando reaccionar el compuesto (3-1) con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo o tetrahalogenometantrifenilfosfina. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhíba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos preferidos de tal solvente incluyen benceno, tolueno, xileno, diclorometano y cloroformo. Además, hay un caso en donde se pueden obtener
- 10 resultados favorables como la mejora de un rendimiento por adición de una base. La base usada en la reacción no está limitada en particular siempre que no inhíba la reacción. Los ejemplos preferidos de tal base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, piridina y diisopropiletilamina. La temperatura de reacción es, en general, de -78 °C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de una temperatura de enfriamiento con hielo a una temperatura de reflujo del solvente.
- 15 Cuando el grupo saliente es un grupo sulfonyloxi, el compuesto (3-2) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (3-1) con cloruro de metansulfonylo, cloruro de p-toluenesulfonylo, ácido trifluorometansulfónico anhidrous, etc. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhíba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos preferidos de tal solvente incluyen tetrahidrofurano, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción es, en general, de -78 °C a
- 20 una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de una temperatura de enfriamiento con hielo a temperatura ambiente. Además, puede haber un caso en el que se puedan obtener resultados favorables tales como la mejora de un rendimiento por adición de una base. La base usada en la reacción no está limitada en particular siempre que no inhíba la reacción. Los ejemplos preferidos de tal base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, piridina y diisopropiletilamina.
- 25 Etapa 3-2:

La presente etapa es una etapa de desprotección del compuesto (3-4) para obtener el compuesto (I-1-O).

- 30 Cuando Prt1 es un grupo ter-butildimetilsililo o un grupo ter-butildifenilsililo, la reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas en general en la reacción de desprotección de un grupo sililo (por ejemplo, condiciones descritas en publicaciones tales como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons (1999), pp. 113-148). Específicamente, se deja actuar fluoruro de tetra-n-butilamonio sobre el compuesto (3-4) en un solvente orgánico tales como tetrahidrofurano o ácido clorhídrico sobre el compuesto (3-4) en etanol, de modo de obtener el compuesto (I-1-O). El solvente usado en la presente reacción no está limitado en particular siempre que no inhíba la reacción. Los ejemplos preferidos de tal solvente incluyen diclorometano, metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Además,
- 35 puede haber un caso en el que se puedan obtener favorables resultados tales como la mejora de un rendimiento por adición de un ácido acético.

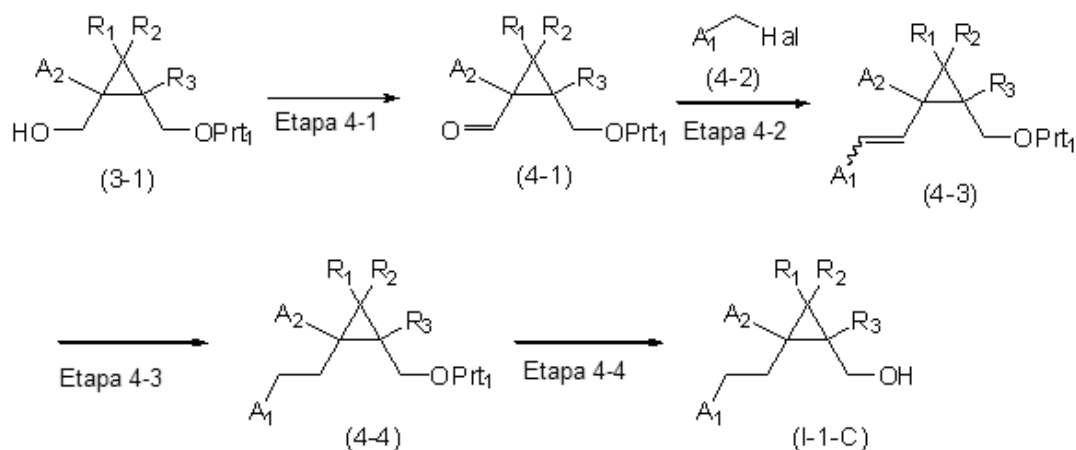
- 40 Cuando Prt1 es un grupo bencilo, la reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas en general en la reacción de desprotección de un grupo bencilo (por ejemplo, condiciones descritas en publicaciones tales como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons (1999), pp. 76-86). Específicamente, la reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por un método de reacción catalítica, que usa paladio sobre carbón, hidróxido de paladio sobre carbón o similares como un catalizador en un solvente orgánico tales como etanol en una atmósfera de hidrógeno.

- 45 El solvente usado en la presente reacción no está limitado en particular siempre que no inhíba la reacción. Los ejemplos de tal solvente incluyen metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Las condiciones de reacción no están limitadas en particular. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo del solvente a presión atmosférica normal a 150 presiones atmosféricas y con preferencia, a una temperatura de temperatura ambiente a 60 °C a presión atmosférica normal a 5 presiones atmosféricas.

Método de producción general 4:

[Fórmula 22]

Esquema 4



en donde Prt_1 , A_1 , A_2 , R_1 , R_2 y R_3 tienen los mismos significados que los descritos con anterioridad.

- 5 El método de producción general 4 es un método para producir el compuesto (I-1-C) que es un intermediario sintético del compuesto (IV) de acuerdo con la presente invención, que usa el compuesto (3-1) como una materia prima e incluye 4 etapas de [etapa 4-1] a [etapa 4-4].

El compuesto (I-1-C) también se puede producir a partir de un producto asequible en comercios por medio de un método conocido por un experto en el arte. Además, también se puede producir aplicando los métodos descritos en los ejemplos de producción en los ejemplos.

Etapa 4-1

La presente etapa es una etapa de oxidación del compuesto alcohol (3-1) para obtener un aldehído (4-1). La presente reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las de la etapa 2-1.

Etapa 4-2

- 15 La presente etapa es una etapa de obtención de la olefina (4-3) a partir del aldehído (4-1). La presente reacción se puede llevar a cabo en condiciones comúnmente usadas. Específicamente, se usan el compuesto (4-2) y un reactivo de Wittig sintetizado a partir de trifenilfosfina, por ejemplo, y se dejan reaccionar con el compuesto (4-1) en presencia de una base, de modo de obtener el compuesto (4-3).

Etapa 4-3

- 20 La presente etapa es una etapa de reducción de la olefina de acuerdo con reducción de hidrógeno catalítica. La presente reacción se puede llevar a cabo en condiciones usadas comúnmente.

Etapa 4-4

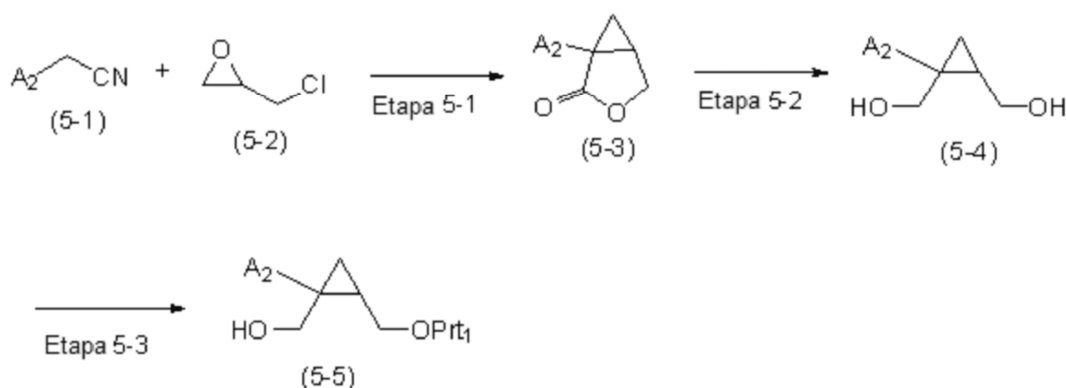
La presente etapa es una etapa de desprotección del compuesto (4-3) para obtener el compuesto (I-1-C). La presente reacción se puede llevar a cabo por medio del mismo método que en la etapa 3-2.

25

5. Método de producción general 5:

[Fórmula 23]

Esquema 5



en donde Prt_1 y A_1 tienen los mismos significados que los descritos con anterioridad.

- 5 El método de producción general 5 es un método para producir el compuesto (5-5) que es un intermediario sintético del compuesto (IV) de acuerdo con la presente invención, que usa el compuesto (5-1) como una materia prima e incluye [etapa 5-1] a [etapa 5-3].

El compuesto (5-5) también se puede producir a partir de un producto asequible en comercios por medio de un método conocido por un experto en el arte. Además, también se puede producir aplicando los métodos descritos en los ejemplos de producción en los ejemplos.

Etapa 5-1

La presente etapa es una etapa de hacer reaccionar un derivado de acetonitrilo (5-1) con la epiclorhidrina (5-2) para obtener el compuesto (5-3). El compuesto (5-3) se puede producir en las condiciones de reacción usadas comúnmente (por ejemplo, condiciones descritas en S. Shuto, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10 (2002), 3829) o aplicando los métodos descritos en los ejemplos de producción en los ejemplos. Más aún, se puede obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto (5-3) usando una epiclorhidrina ópticamente activa.

Etapa 5-2

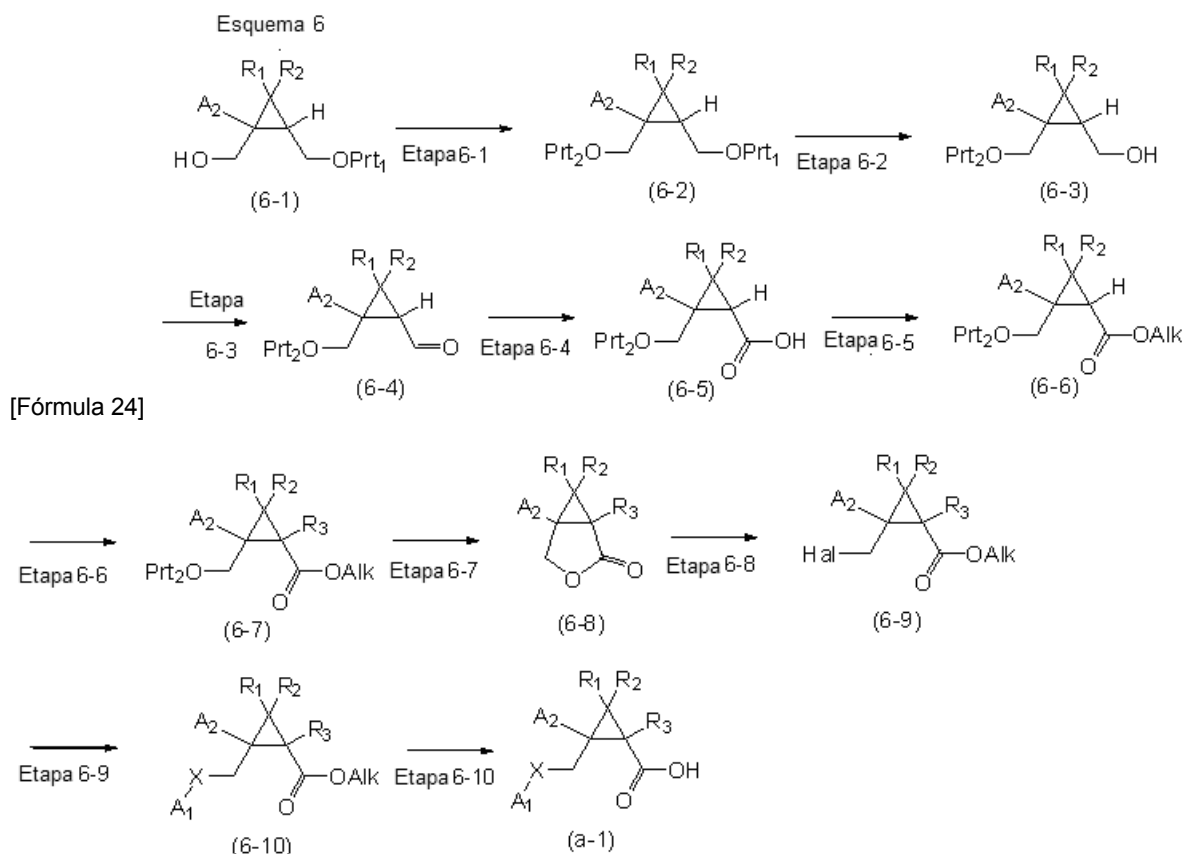
La presente etapa es una etapa de reducción de la lactona (5-3) para obtener el compuesto (5-4). Los ejemplos de un agente de reducción usado en la reacción incluyen borhidruro de sodio, borhidruro de litio e hidruro de litio y aluminio.

El solvente usado en la presente reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos de tal solvente incluyen tetrahidrofurano y éter dietílico. En algunos casos, se mezcla un solvente alcohólico tales como metanol con tal solvente. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

Etapa 5-3

La presente etapa es una etapa de protección del grupo hidroxilo del compuesto (5-4). Los ejemplos de un grupo protector usado en la presente incluyen un grupo acetilo, un grupo metoximetilo, un grupo tritilo, un grupo bencilo, un grupo t-butilidifenilsililo y un grupo triisopropilsililo. La presente reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas comúnmente en la introducción de un grupo protector en un grupo hidroxilo (por ejemplo, condiciones descritas en publicaciones tales como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons (1999), pp. 17-245). Además, como en el caso del Ejemplo 49, la presente reacción también se puede llevar a cabo por acetilación usando enzima.

6. Método de producción general 6:



en donde Alk representa un grupo alquilo C1-6; Hal representa un átomo de halógeno; Prt1 representa un grupo sililo tales como un grupo t-butildimetilsililo, un grupo t-butildifenisililo o un grupo triisopropilsililo; Prt2 representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, distinto de un grupo sililo; y X, R1, R2, R3, A1 y A2 tienen los mismos significados que los descritos con anterioridad.

El método de producción general 6 es un método para producir el compuesto (a-1) que es un intermediario sintético del compuesto (IV) de acuerdo con la presente invención, que usa el compuesto (6-1) como una materia prima e incluye 10 etapas de [etapa 6-1] a [etapa 6-10].

10 Etapa 6-1

La presente etapa es una etapa de protección del grupo hidroxilo del compuesto (6-1). Los ejemplos de un grupo protector usado en la presente incluyen un grupo metoximetilo, un grupo tritilo y un grupo bencilo. Tal grupo protector se puede introducir en condiciones usadas comúnmente descritas en la etapa 5-3.

Etapa 6-2

15 La presente etapa es una etapa de desprotección selectiva del grupo protector del compuesto (6-2). La desprotección se puede llevar a cabo en condiciones usadas comúnmente.

Etapas 6-3, 6-4

Las presentes etapas son etapas de obtención del ácido carboxílico (6-5) a partir del compuesto (6-3) por medio de los mismos métodos que los de la etapa 2-1 y etapa 2-2 del método de producción general 2.

20 Etapa 6-5

La presente etapa es una etapa de esterificación del ácido carboxílico (6-5) para obtener el compuesto (6-6). La esterificación se puede llevar a cabo en condiciones usadas comúnmente.

Etapa 6-6

25 La presente etapa es una etapa de introducción del sustituyente (R3) en el carbono α del carbonilo del éster (6-6). Un ejemplo preferido de una base usada en la presente es diisopropilamida de litio. Como un agente alquilante, se usa haluro de alquilo, aldehído, cetona o similares. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos de tal solvente

incluyen tetrahidrofurano y éter dietílico. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de -78°C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de -78°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

5 Etapa 6-7

La presente etapa es una etapa de desprotección selectiva del grupo protector del compuesto (6-7). En general, al mismo tiempo de la desprotección, la ciclación en lactona progresa en una molécula. La desprotección se puede llevar a cabo en condiciones usadas comúnmente.

Etapa 6-8

- 10 La presente etapa es una etapa de reacción del compuesto (6-8) con haluro de tionilo en un solvente alcohólico, de modo de obtener el haloéster (6-9). El haluro de tionilo usado en la reacción es, con preferencia, bromuro de tionilo. Como un solvente, es preferible metanol o etanol. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de -78°C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de -78°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 48 horas.

Etapa 6-9

La presente etapa es una etapa de obtención del compuesto (6-10) como un resultado de la reacción de sustitución nucleofílica entre el compuesto (6-9) y el compuesto (3-3). Las condiciones de reacción pueden ser las mismas que para el método para producir el compuesto (3-4) a partir del compuesto (3-2) en el método de producción general 3.

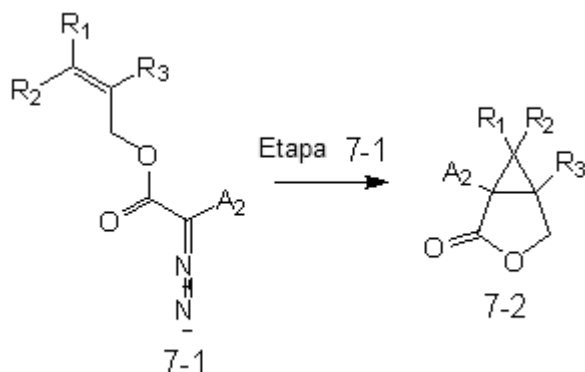
20 Etapa 6-10

- La presente etapa es una etapa de obtención del compuesto (a-1) como un resultado de la hidrólisis del éster del compuesto (6-10). Como condiciones de reacción, se puede usar una solución acuosa de hidróxido de sodio o una solución acuosa de hidróxido de potasio, por ejemplo. Además, se usa un solvente orgánico tales como metanol o etanol, de ser necesario. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de -78°C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas.

Método de producción general 7:

- El método de producción general 7 es un método para producir un compuesto (7-2) que es un intermediario sintético del compuesto (IV) de acuerdo con la presente invención, que usa un compuesto (7-1) como una materia prima e incluye [etapa 7-1]. El compuesto (7-1) también se puede producir a partir de un producto asequible en comercios por medio de un método conocido por un experto en el arte. Además, también se puede producir aplicando los métodos descritos en los ejemplos de producción en los Ejemplos.

[Fórmula 25]

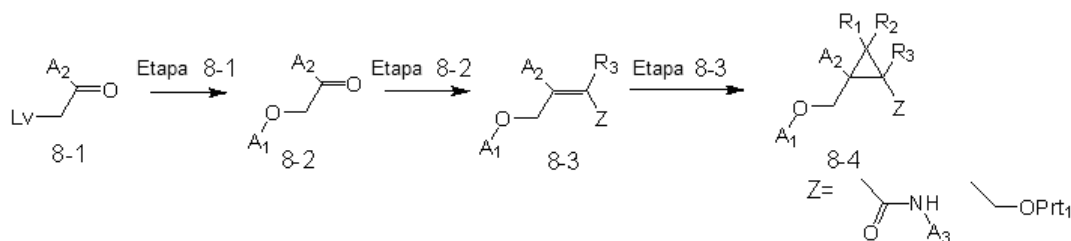


35 Etapa 7-1

- La presente etapa es una etapa de obtención del compuesto (7-2), que incluye ciclación intramolecular del compuesto diazoico (7-1). La reacción se puede llevar a cabo en condiciones usadas comúnmente para generar carbeno de un compuesto diazoico. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de los métodos descritos en Doyle, M. P., Organic Letters, 2008, 2(8), 1145-1147; y Chen, C., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 3328-3332.

Método general de síntesis 8:

[Fórmula 26]



- 5 El método de producción general 8 es un método para producir el compuesto (8-4) a partir del compuesto (8-1) vía [etapa 8-1], [etapa 8-2] y [etapa 8-3]. El compuesto (8-1) se puede producir a partir de un producto asequible en comercios por medio de un método conocido por un experto en el arte.

Etapa 8-1

La presente etapa es una etapa de producción del compuesto (8-2) a partir del compuesto (8-1) por aplicación del método para producir el compuesto (3-4) a partir del compuesto (3-2) en el método de producción general 3.

10 Etapa 8-2

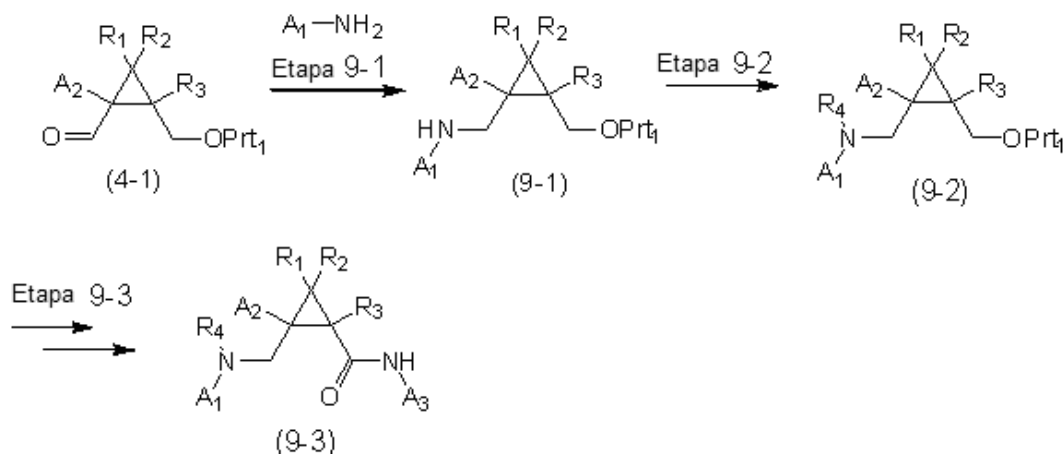
La presente etapa es una etapa de obtención de la olefina (8-3) a partir de la cetona (8-2) por reacción de Wittig o reacción de Horner-Wadworth-Emmons. La presente reacción se puede llevar a cabo en condiciones usadas comúnmente.

Etapa 8-3

- 15 La presente etapa es una etapa de obtención del compuesto (8-4) por ciclopropanación de la olefina (8-3). Tal ciclopropanación se puede llevar a cabo, por ejemplo, por reacción de Simmons-Smith o en reacciones en las que se combina un compuesto diazoico con un catalizador metálico tales como acetato de rodio.

Método de producción general 9:

[Fórmula 27]



- 20 Etapa 9-1
- La presente etapa es una etapa de producción del compuesto (9-1) por aminación reductiva del compuesto (4-1). Como condiciones de reacción, se pueden aplicar condiciones ordinarias para aminación reductiva. Los ejemplos de un agente de reducción incluyen borhidruro de sodio y triacetoxiborhidruro de sodio.
- 25 El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos de tal solvente incluyen tetrahidrofurano y DMF. En algunos casos, un ácido como ácido acético se puede mezclar con tal solvente. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de -78°C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de 0°C a

temperatura ambiente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

Etapa 9-2

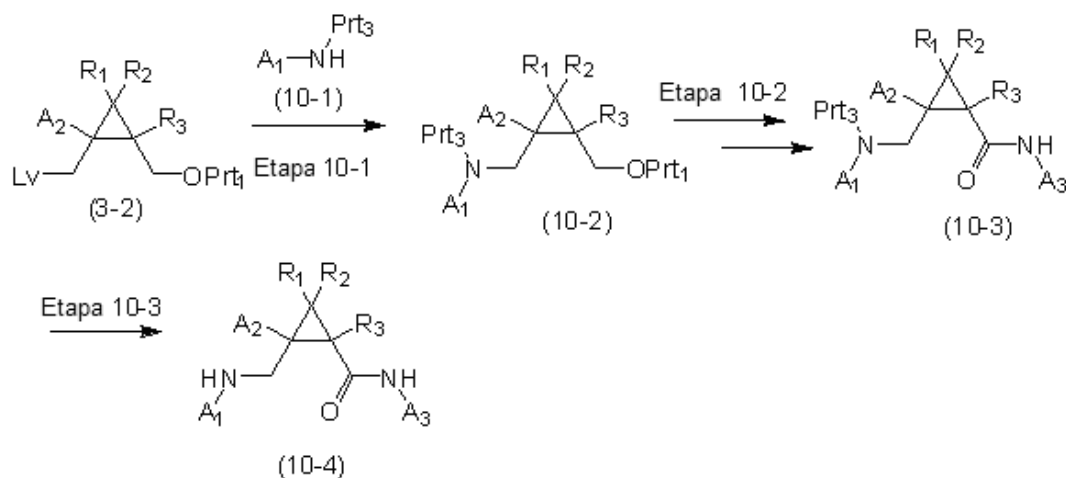
- 5 La presente etapa es una etapa de producción del compuesto (9-2) por aminación reductiva del compuesto (9-1). Las condiciones de reacción son las mismas que las aplicadas en la etapa 9-1.

Etapa 9-3

La presente etapa es una etapa de producción del compuesto (9-3) a partir del compuesto (9-2) de acuerdo con los métodos descritos en la etapa 3-2, etapa 2-1, etapa 2-2 y método de producción general 1.

Método de producción general 10:

- 10 [Fórmula 28]



Etapa 10-1

- 15 La presente etapa es una etapa de reacción del compuesto (3-2) con la amina (10-1) protegida por amida o carbamato en presencia de una base, de modo de producir el compuesto (10-2). Los ejemplos preferidos de una base usada en la presente incluyen hidruro de sodio, carbonato de cesio e hidróxido de sodio. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos de tal solvente incluyen tetrahidrofurano, acetonitrilo y DMF. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas. Además, los ejemplos preferidos del grupo protector Pr_3 incluyen: grupos protectores de amida tales como un grupo trifluoroacetilo; y grupos protectores de carbamato tales como carbamato de t-butilo.

Etapa 10-2

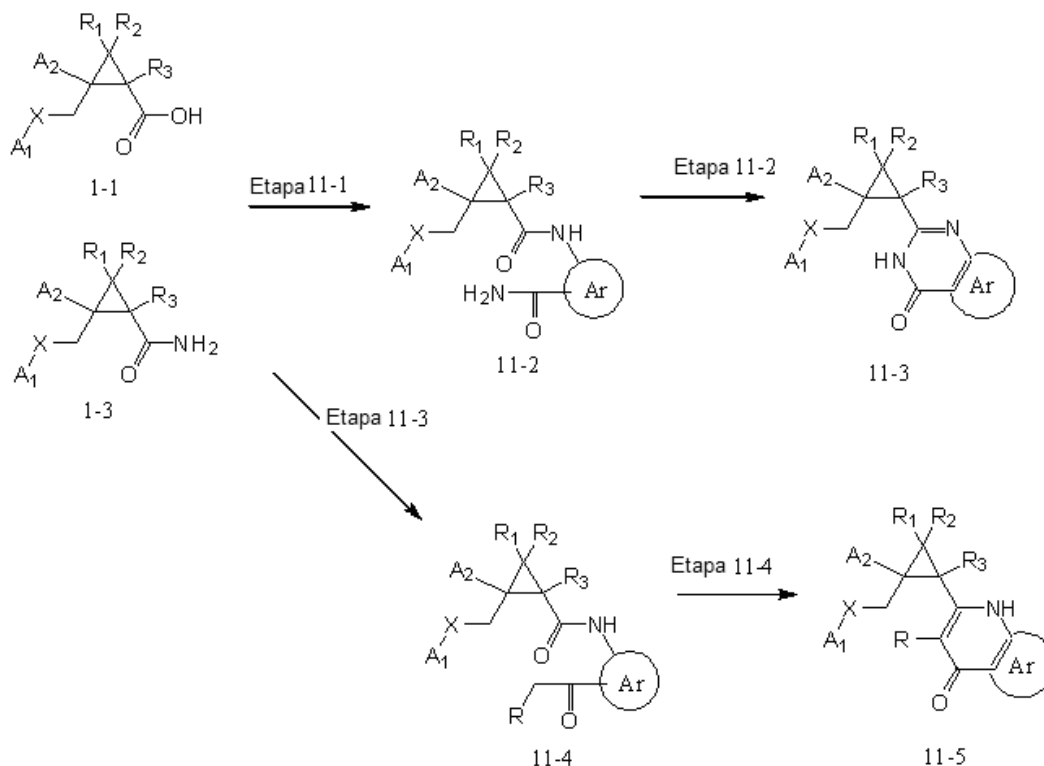
La presente etapa es una etapa de producción del compuesto (10-3) a partir del compuesto (10-2) de acuerdo con el método descrito en la etapa 9-3.

- 25 Etapa 10-3

La presente etapa es una etapa de producción del compuesto (10-4) por desprotección del compuesto (10-3). La desprotección se puede llevar a cabo en condiciones usadas comúnmente.

Método de producción general 11

[Fórmula 29]



5 Etapa 11-1

La presente etapa es una etapa de síntesis de la arilamida (11-2) a partir del compuesto (1-1) o el compuesto (1-3) en las condiciones descritas en el método de producción general 1.

Etapa 11-2

- La presente etapa es una etapa de síntesis del derivado de pirimidona condensado (11-3) a partir del compuesto (11-2) por una reacción de ciclación intramolecular usando una base. Los ejemplos preferidos de una base usada en la presente incluyen ter-butoxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio y etóxido de sodio. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos de tal solvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, DMF, MMP, acetonitrilo, etanol y 2-propanol. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

Etapa 11-3

- La presente etapa es una etapa de síntesis de la arilamida (11-4) a partir del compuesto (1-1) o el compuesto (1-3) en las condiciones descritas en el método de producción general 1.

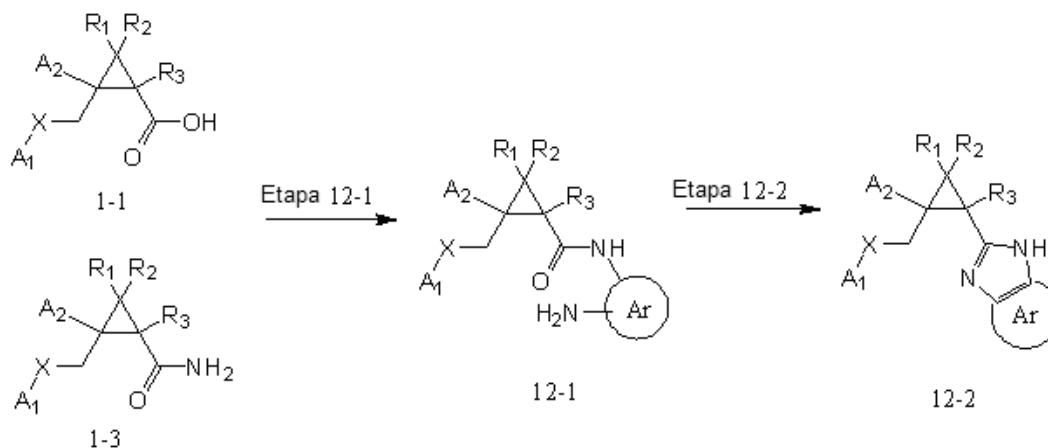
Etapa 11-4

- La presente etapa es una etapa de síntesis del derivado de piridona condensado (11-5) a partir del compuesto (11-4) por medio de una reacción de ciclación intramolecular usando una base. Los ejemplos preferidos de una base usados en la presente incluyen ter-butoxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio y etóxido de sodio. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Los ejemplos de tal solvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, DMF, NMP, acetonitrilo, etanol y 2-propanol. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de temperatura ambiente a una

temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

Método de producción general 12:

[Fórmula 30]



5

Etapa 12-1

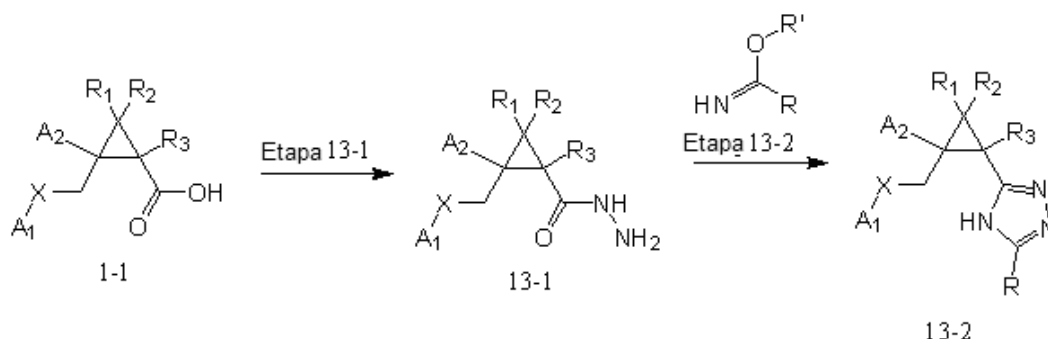
La presente etapa es una etapa de síntesis de la arilamida (12-1) a partir del compuesto (1-1) o el compuesto (1-3) en las condiciones descritas en el método de producción general 1.

Etapa 12-2

- 10 La presente etapa es una etapa de síntesis del derivado de imidazol condensado (12-2) a partir del compuesto (12-1) por medio de una reacción de ciclación intramolecular usando un ácido. Los ejemplos preferidos de un ácido usado en la presente incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido p-toluensulfónico. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Por ejemplo, se usa ácido acético como un solvente. Otros ejemplos de un
- 15 solvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, DMF, NMP, acetonitrilo, etanol y 2-propanol. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

Método de producción general 13:

20 [Fórmula 31]



Etapa 13-1

- La presente etapa es una etapa de síntesis de hidrazida (13-1) a partir del compuesto (1-1). Como condiciones de síntesis usadas en la presente, se puede aplicar un método conocido en general. Por ejemplo, la hidrazina monoprotectada y el compuesto (1-1) se someten a condensación de amida y luego se lleva a cabo la desprotección de modo de sintetizar el compuesto antes mencionado. La amidación se puede llevar a cabo por medio del método
- 25

descrito en la etapa (1–1). El grupo protector de hidrazina no está limitado en particular. Los ejemplos de un grupo protector incluyen ter-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y trifluoroacetilo.

Etapa 13–2

La presente etapa es una etapa de reacción del compuesto (13–1) con un derivado de imidato para sintetizar el derivado de triazol (13–2). La reacción se puede llevar a cabo en condiciones neutras o por adición de un ácido o una base. Como un ácido usado en la presente, es apropiado ácido acético, ácido clorhídrico o similares. Como una base usada en la presente, es apropiado imidazol, trietilamina, carbonato de potasio o similares. El solvente usado en la reacción no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva una sustancia de partida en cierto grado. Por ejemplo, se usa ácido acético como solvente. Otros ejemplos de un solvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4–dioxano, DMF, NMP, acetonitrilo, etanol y 2–propanol. La temperatura de reacción no está limitada en particular. Es, en general, de 0 °C a una temperatura de reflujo del solvente y con preferencia, de temperatura ambiente a una temperatura de reflujo del solvente. El tiempo de reacción no está limitado en particular. Es, en general, de 5 minutos a 48 horas y con preferencia, de 5 minutos a 24 horas.

El compuesto de la fórmula (IV) así obtenido de la presente invención se puede procesar en una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método ordinario, de ser necesario. Tal sal farmacéuticamente aceptable se puede producir por métodos de combinación apropiados que se usan comúnmente en el campo de la química de la síntesis orgánica. Específicamente, una solución de tipo libre del compuesto de la presente invención se somete a titulación de neutralización con una solución ácida, por ejemplo. Además, el compuesto de la fórmula (IV) de la presente invención se somete a una reacción de formación de solvatos bien conocida, de ser necesario, de modo de que se pueda convertir en un solvato.

Estos métodos son ejemplos típicos del método para producir el compuesto (IV). Los compuestos de materia prima o diversos reactivos en el método para producir el compuesto (IV) pueden formar una sal o un hidrato y todos ellos son diferentes según el material de partida, un solvente usado y similares y son están limitados en particular, siempre que no inhiban la reacción. El solvente usado también es diferente según un material de partida, un reactivo y similares y, sin necesidad de decirlo, no está limitado en particular siempre que no inhiba la reacción y sea capaz de disolver una sustancia de partida hasta cierto grado. Cuando el compuesto (IV) se obtiene como una forma libre, se puede convertir, de acuerdo con un método ordinario, a un estado de la sal antes mencionada que se puede formar por el compuesto (IV). Asimismo, cuando se obtiene el compuesto (IV) como una sal del compuesto (IV), se puede convertir en una forma libre del compuesto (IV) de acuerdo con un método ordinario. Además, diversos isómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos a base de átomos de carbono asimétricos, isómeros rotacionales e isómeros estéricos) obtenidos para el compuesto (IV) se pueden purificar y aislar usando medios de separación comunes, por ejemplo, recristalización, método de sales diastereoméricas, método de resolución enzimática y diversas técnicas cromatográficas (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía en columna y cromatografía gaseosa).

El término “composición” usado en la presente incluye un producto que comprende un ingrediente particular en una cantidad particular y cualquier producto directa o indirectamente producido por la combinación de ingredientes particulares en cantidades particulares. Tal término relacionado con la composición farmacéutica está destinado a incluir un producto que comprende un ingrediente activo y un ingrediente inerte que constituye un portador e incluyen todo producto obtenido en forma directa o indirecta por la combinación, formación de complejo o agregación de dos o más ingredientes o la disociación, otras clases de reacciones o interacción de uno o más ingredientes. En consecuencia, la composición farmacéutica de la presente invención incluye toda composición preparada por la mezcla del compuesto de la presente invención con un portador farmacéuticamente aceptable. La expresión “farmacéuticamente aceptable” se usa para significar que un portador, a diluyente o un vehículo debe ser compatible con otros ingredientes de una preparación y debe ser no tóxico para el interesado.

Debido a la capacidad del compuesto de la presente invención para unirse a los receptores de orexina OX1R y/u OX2R, el antagonismo con respecto a un receptor de orexina 1 y/o un receptor de orexina 2 exhibe principalmente un valor de IC₅₀ de 200 nM o menor y se prefiere un compuesto que exhibe un valor de IC₅₀ de 100 nM o menor. Se considera que un compuesto de ciclopropano es más preferible, en donde la capacidad de unirse a un receptor de orexina 2 (valor de IC₅₀) es 10 nM o menos en el experimento del sueño por la administración oral usando ratones, que se muestra en los Ejemplos de Ensayo.

El compuesto de ciclopropano de acuerdo con la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas presenta antagonismo al receptor de orexina. En consecuencia, el compuesto de ciclopropano de acuerdo con la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas tiene un uso potencial como agente terapéutico para el trastorno del sueño para el cual el antagonismo del receptor de orexina es efectivo. Los ejemplos del trastorno del sueño para el cual el antagonismo del receptor de orexina es efectivo incluyen insomnio.

El compuesto de ciclopropano en esta invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas se puede usar para formular una preparación de acuerdo con un método común. Los ejemplos de una forma de dosis preferida incluyen preparaciones orales (comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, jarabes, etc.),

inyecciones (para administración intravenosa, para administración intramuscular, para administración subcutánea, para administración intraperitoneal etc.) o productos tópicos [absorciones transdérmicas (ungüentos, parche cutáneo adhesivo, etc.), soluciones oftálmicas, preparaciones nasales, supositorios, etc.].

5 En el caso de la fabricación de las preparaciones sólidas orales, por ejemplo, el compuesto de ciclopropano de esta invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas se mezcla con los excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes colorantes, etc., si es necesario y la mezcla obtenida luego se procesa en polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas etc. de acuerdo con un método habitual. En el caso de la producción de comprimidos o gránulos, pueden estar recubiertos con película, si fuera necesario.

10 Los ejemplos de excipientes usados en la presente incluyen lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina, etc. Los ejemplos de aglutinantes usados en la presente incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc. Los ejemplos de desintegrantes usados en la presente incluyen carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, etc. Los ejemplos de lubricantes usados en la presente incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio etc. Los ejemplos de agentes colorantes usados en la presente incluyen óxido de titanio, etc. Los ejemplos de agentes de recubrimiento usados en la presente incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etc. Sin embargo, de más está decir, que los ejemplos de los agentes anteriores no se limitan a estos.

15 La preparación sólida mencionada anteriormente tal como comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos pueden comprender, como ingrediente activo, el compuesto de ciclopropano en esta invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas, en una cantidad de generalmente 0,001% a 99,5% en peso y con preferencia, 0,001% a 90% en peso.

20 En el caso de la fabricación de inyecciones (para administración intravenosa, para administración intramuscular, para administración subcutánea, para administración intraperitoneal, etc.), por ejemplo, se añaden agentes de ajuste de pH, agentes buffer, agentes de suspensión, solubilizantes, antioxidantes, agentes de prevención (conservantes), agentes de tonicidad, etc. al compuesto de ciclopropano en esta invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas, si fuera necesario y la mezcla obtenida luego se procesa en tal inyección de acuerdo con un método habitual. Además, tal inyección se puede preparar como preparación liofilizada para disolver cuando se usa.

25 Los ejemplos de los agentes de ajuste de pH y agente buffer usados en la presente incluyen ácido orgánico o ácido inorgánico y/o una sal de estos. Los ejemplos de agentes de suspensión usados en la presente incluyen metil celulosa, polisorbato 80, carboximetilcelulosa sódica, etc. Los ejemplos de solubilizantes usados en la presente incluyen polisorbato 80, monolaurato de polietilensorbitano, etc. Los ejemplos de antioxidantes usados en la presente incluyen α -tocoferol, etc. Los ejemplos de agentes de prevención usados en la presente incluyen p-oxibenzoato de metilo, p-oxibenzoato de etilo, etc. Los ejemplos de agente de tonicidad usados en la presente incluyen glucosa, cloruro de sodio, manitol, etc. Sin embargo, de más está decir, que los ejemplos de los agentes anteriores no se limitan a estos.

30 Tales soluciones inyectables pueden comprender un ingrediente activo en una cantidad generalmente de 0,000001% a 99,5% en peso y con preferencia, 0,000001% a 90% en peso.

35 En el caso de la fabricación de productos tópicos, por ejemplo, el compuesto de ciclopropano IV de esta invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas se mezcla con materiales de base y los adyuvantes anteriormente mencionados tales como agentes de prevención, estabilizantes, agentes de ajuste de pH, antioxidantes, agentes colorantes, etc. se añaden si es necesario a este y la mezcla obtenida luego se procesa en absorciones transdérmicas (ungüentos, parches cutáneos adhesivos, etc.), soluciones oftálmicas, preparaciones nasales, supositorios, etc. de acuerdo con un método habitual.

40 Como materiales base usados en la presente, se pueden usar varios tipos de materias primas, que se usan generalmente en los productos farmacéuticos, cuasi fármacos, productos cosméticos y otros productos. Los ejemplos de tales materias primas incluyen aceites animales o vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, emulsionantes, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihídricos, polímeros hidrosolubles, minerales de arcilla, agua purificada, etc.

45 Tales preparaciones externas pueden comprender un ingrediente activo en una cantidad, en general, del 0,000001% al 99,5% en peso y con preferencia, del 0,000001% al 90% en peso.

50 La dosis del compuesto de ciclopropano de acuerdo con la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas es diferente de acuerdo con el grado de los síntomas, edad, sexo, peso corporal, vía/tipo de administración de una sal, el tipo específico de enfermedad y similares. En general, en el caso de la administración oral, el compuesto de ciclopropano de acuerdo con la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de estas se administra en una dosis de aproximadamente 30 μ g a 10 g, con preferencia, 100 μ g a 5 g y con mayor preferencia, 100 μ g a 1 g por adulto por día. En el caso de la administración por medio de inyección, se administra en una dosis de aproximadamente 30 μ g a 1 g, con

preferencia, 100 µg a 500 mg y con mayor preferencia, 100 µg a 300 mg por adulto por día. En ambos casos se administra una vez o dividido en varias administraciones.

El compuesto de la presente invención se puede usar como una sonda química para capturar una proteína blanco de un compuesto de peso molecular bajo fisiológicamente activo. Es decir, el compuesto de la presente invención se puede convertir en una sonda de cromatografía por afinidad, una sonda de fotoafinidad o similares, por la introducción de un grupo marcador, un ligador o similares en una porción diferente de una porción estructural esencial para la expresión de la actividad del compuesto de acuerdo con los métodos descritos en J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, No. 5, 2003, pp. 492–498; WO 2007/139149; etc.

Los ejemplos de tal grupo de marcación, un ligador o similares usados para tal sonda química incluyen los grupos descritos en los siguientes grupos (1) a (5).

(1) Grupos marcadores de proteína, tales como grupos marcadores de fotoafinidad (por ejemplo, un grupo benzoílo, un grupo benzofenona, un grupo azida, un grupo carbonil azida, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazoico y un grupo nitro) y grupos de afinidad química (por ejemplo, un grupo cetona, en donde el átomo de carbono alfa se reemplaza con un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo éster, un grupo alquiltio, un aceptor Michael tal como cetona o éster α,β -insaturado y un grupo oxirano),

(2) Ligadores escindibles tales como $-S-S-$, $-O-Si-O-$, monosacárido (un grupo glucosa, un grupo galactosa, etc.) o disacárido (lactosa, etc.) y ligadores de oligopéptido que se pueden escindir por una reacción enzimática,

(3) Grupos de rotulación para pesca tales como biotina y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo,

(4) Grupos de marcación radiactiva tales como ^{125}I , ^{32}P , ^3H y ^{14}C ; grupos de marcación fluorescente tales como fluoresceína, rodamina, dansilo, umbeliferona, 7-nitrofurazanilo y grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; grupos quimioluminiscentes tales como lumiferina y luminol; y marcadores detectables que incluyen iones metálicos pesados tales como un ion metálico lantanoide y un ion de radio, o

(5) Grupos que se dejan unir a los portadores de la fase sólida, tales como perlas de vidrio, un lecho de vidrio, una placa de microtitulación, perlas de agarosa, un lecho de agarosa, perlas de poliestireno, un lecho de poliestireno, perlas de nylon y un lecho de nylon.

Una sonda, que se prepara por la introducción de un grupo de marcación o similares seleccionado de los grupos descritos anteriormente (1) a (5) en el compuesto de la presente invención de acuerdo con los métodos descritos en las publicaciones anteriormente mencionadas y similares, se pueden usar como una sonda química para identificar una proteína marcada útil para la búsqueda de un blanco nuevo del descubrimiento de fármacos.

De aquí en adelante en la presente, la presente invención se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos, ejemplos de producción y ejemplos de ensayo. Además, las abreviaturas usadas en los ejemplos son abreviaturas usadas comúnmente que son bien conocidas para los expertos en la técnica. Varias abreviaturas son las siguientes.

THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

TFA: ácido trifluoroacético

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masa

Pd2DBA3: tris(dibencilidenacetona)dipaladio

LDA: diisopropilamida de litio

NaHMDS: hexametildisilazida de sodio

TEMPO: (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo

DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

WSC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Xantfos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

NMP: 1-metil-2-pirrolidinona

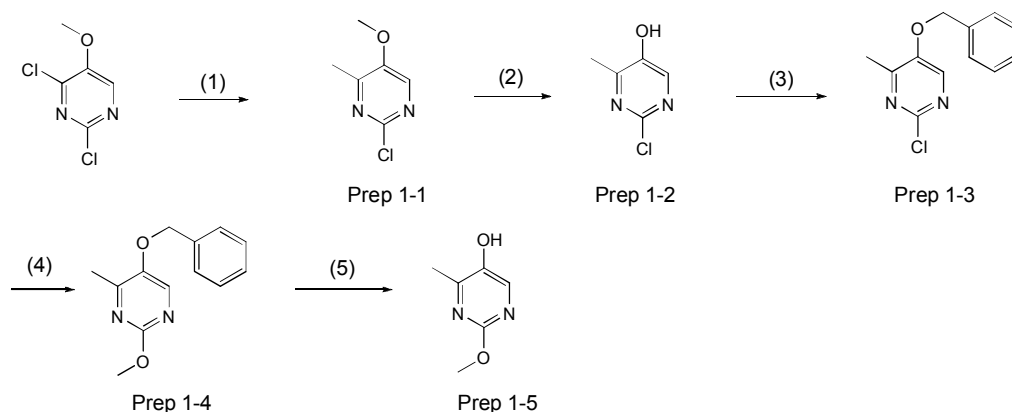
Los desplazamientos químicos en el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se registran en unidad δ (ppm) con respecto al tetrametilsilano. Los coeficientes de acoplamiento se registran en hertz (Hz). Respecto del patrón, s: singulete, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto y br: amplio.

- 5 La expresión "temperatura ambiente" significa en general aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C en los siguientes ejemplos y ejemplos de producción. El símbolo "%" implica porcentaje en peso, a menos que se especifique otra cosa.

Ejemplo de producción 1

Síntesis de 2-metoxi-4-metilpirimidin-5-ol (Prep 1-5)

[Fórmula 32]



(1) 2-Cloro-5-metoxi-4-metilpirimidina (Prep 1-1)

- 15 2,4-Dicloro-5-metoxipirimidina (10 g) se disolvió en THF (100 ml) y mientras se enfriaba, se añadieron luego acetilacetona de hierro (III) (1,97 g), cloruro de metilmagnesio (3,0 M: 22,4 ml) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ello, se añadieron acetilacetona de hierro (III) (1,97 g) y cloruro de metilmagnesio (3,0 M: 22,4 ml) a la solución de reacción otras dos veces. Después de ello, se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y luego se añadió éter dietílico a la solución de reacción para llevar a cabo la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (6,6 g).
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,46 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 8,06 (s, 1H).

(2) 2-Cloro-4-metilpirimidin-5-ol (Prep 1-2)

- 25 Una solución en diclorometano (50 ml) del compuesto Prep 1-1 (6,6 g) se añadió gota a gota a una solución en diclorometano (1,0 M: 100 ml) de tribromuro de boro y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después de ello, se añadió metanol a la mezcla de reacción y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N luego se añadió a la solución de reacción para neutralización. La separación de líquidos y la extracción se llevaron a cabo sucesivamente usando cloroformo y acetato de etilo a un valor pH de aproximadamente pH 2 a 3. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido para solidificarlo y el producto solidificado se recolectó por filtración y luego se secó, de modo de obtener el compuesto del título.
- 30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,32 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

(3) 5-Benciloxi-2-cloro-4-metilpirimidina (Prep 1-3)

- 35 Hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite; 66,2 mg) se añadió a una solución en THF (4,0 ml) del compuesto Prep 1-2 (200 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de ello, el bromuro de bencilo (197 μl) se añadió a la solución de reacción. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, DMF (2,0 ml) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 4 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la separación de líquidos y la extracción se llevaron a cabo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (317 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,51 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,37–7,40 (m, 5H), 8,10 (s, 1H).

(4) 5-Benciloxi-2-metoxi-4-metilpirimidina (Prep 1-4)

- 5 El método de sodio (143 mg) se añadió a una solución en DMF (4,0 ml) de Prep 1-3 (310 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió, luego se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (220 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,44 (s, 3H), 3,93 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,35–7,41 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

(5) 2-Metoxi-4-metilpirimidin-5-ol (Prep 1-5)

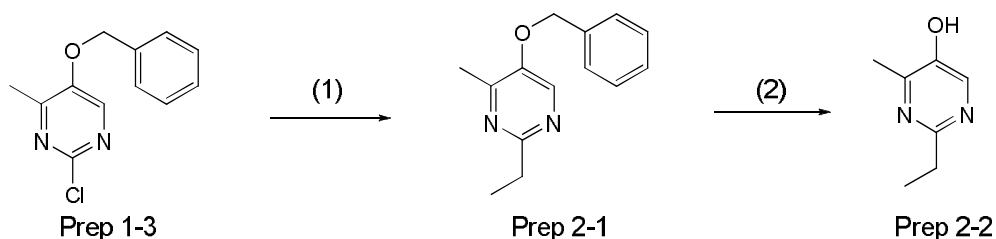
- 15 Hidróxido de paladio se añadió a una solución metanólica (8,0 ml) del compuesto Prep 1-4 (220 mg) y la mezcla obtenida se agitó luego en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado obtenido se concentró luego a presión reducida, de modo de obtener el compuesto crudo del título (130 mg).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,26 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo de producción 2

Síntesis de 2-etil-4-metilpirimidin-5-ol (Prep 2-2)

- 20 [Fórmula 33]



(1) 5-Benciloxi-2-etil-4-metilpirimidina (Prep 2-1)

- 25 Carbonato de potasio (1,4 g), 1,1-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloro paladio(II), (complejo de diclorometano) (276 mg) se añadieron a una solución en THF (10 ml) del compuesto Prep 1-3 (793 mg) y luego se añadió dietilzinc (1 M: 3,72 ml). La mezcla obtenida se agitó a 65 °C durante la noche. Después de ello, se añadió agua a la mezcla de reacción y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (400 mg).

- 30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (t, J=8,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,90 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,33–7,43 (m, 5H), 8,16 (s, 1H).

(2) 2-Etil-4-metilpirimidin-5-ol (Prep 2-2)

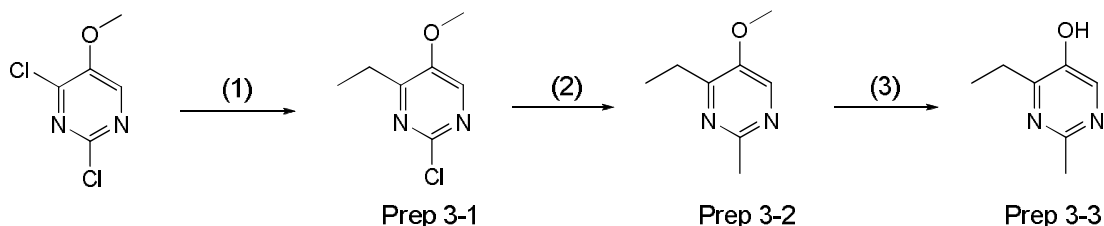
- 35 Hidróxido de paladio se añadió a una solución metanólica (8,0 ml) del compuesto Prep 2-1 (220 mg) y la mezcla obtenida se agitó luego en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado obtenido se concentró luego a presión reducida, de modo de obtener el compuesto crudo del título (130 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (t, J=8,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H).

Ejemplo de producción 3

- 40 Síntesis de 4-etil-2-metilpirimidin-5-ol (Prep 3-3)

[Fórmula 34]



(1) 2-Cloro-4-etil-5-metoxipirimidina (Prep 3-1)

- 5 2,4-Dicloro-5-metoxipirimidina (5 g) se disolvió en THF (50 ml) y mientras se enfriaba, se añadieron luego acetilacetona de hierro (III) (985 mg) y cloruro de etilmagnesio (0,91 M: 36,9 ml) a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ello, se agregaron acetilacetona de hierro (III) (985 mg) y cloruro de metilmagnesio (0,91 M: 36,9 ml) a la solución de reacción otras dos veces. Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (1 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (t, J=8,0 Hz, 1H), 2,78 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 8,06 (s, 1H).

- 15 (2) 4-Etil-5-metoxi-2-metilpirimidina (Prep 3-2)

Trimetilaluminio (2,0 M: 6,95 ml) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (335 mg) se añadieron a una solución en THF (15,0 ml) del compuesto Prep 3-1 (1,0 g) y la mezcla obtenida luego se agitó a 70 °C durante 2 días. Después de ello, la solución de reacción se añadió gota a gota a agua helada y luego se convirtió en el rango neutro a ligeramente ácido por adición de ácido clorhídrico 1 N. Posteriormente, la separación de líquidos y la extracción se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (736 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,24 (t, J=7,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,76 (d, J=7,6 Hz, 1H), 2,80 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

- 25 (3) 4-Etil-2-metilpirimidin-5-ol (Prep 3-3)

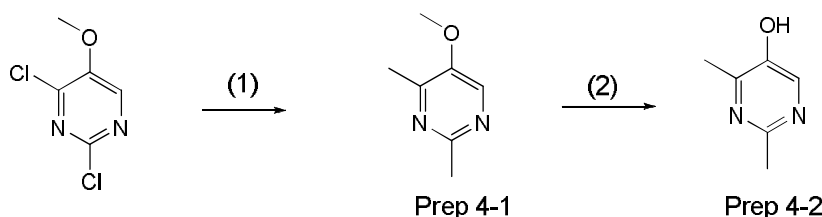
Tribromuro de boro (1,0 M, 118 ml) se añadió gota a gota a una solución en diclorometano (69,6 ml) del compuesto Prep 3-2 (5,12 g). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después de ello, amoníaco/metanol se añadió a la solución de reacción, seguido por neutralización. La solución de reacción que se había convertido en el rango neutro a ligeramente ácido se filtró y el filtrado se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo : metanol), de modo de obtener el compuesto del título (4,0 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,13 (t, J=8,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,65 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

Ejemplo de producción 4

- 35 Síntesis de 2,4-dimetilpirimidin-5-ol (Prep 4-2)

[Fórmula 35]



(1) 5-Metoxi-2,4-dimetilpirimidina (Prep 4-1)

2,4-Dicloro-5-metoxipirimidina (5,3 g) se disolvió en THF (51,3 ml) y se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,71 g) y trimetilaluminio (2,0 M: 51,8 ml) a la solución. La temperatura de la mezcla obtenida se calentó hasta 75 °C y la mezcla obtenida se agitó luego durante la noche. Después de ello, 1 equivalente de trimetilaluminio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 6 horas. Después de ello, solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió gota a gota a la solución de reacción bajo enfriamiento sobre hielo y la separación de líquidos y la extracción se llevaron a cabo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo a acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (4,2 g).

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 8,08 (s, 1H).

(2) 2,4-Dimetilpirimidin-5-ol (Prep 4-2)

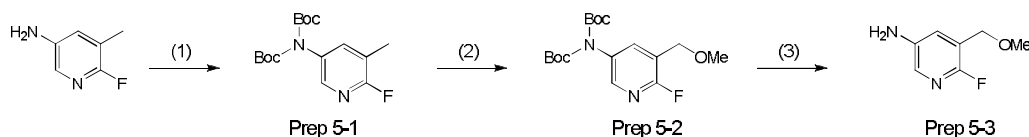
Una solución en diclorometano (100,0 ml) del compuesto Prep 4-1 (15,5 g) se añadió gota a gota a tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 400,0 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y la solución de reacción luego se neutralizó con metanol. La solución de reacción que se había convertido en el rango neutro a ligeramente ácido añadiendo amoníaco/metanol se filtró y el filtrado se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo a etanol), de modo de obtener el compuesto del título (10,1 g).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,26 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplo de producción 5

Síntesis de 6-fluoro-5-metoximetilpiridin-3-amina (Prep 5-3)

[Fórmula 36]



(1) Di-ter-butil(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-imida dicarbonato (Prep 5-1)

Di-ter-butilcarbonato (2,59 g) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0,01 g) se añadieron a una solución en THF (10 ml) de 5-amino-2-fluoro-3-picolina (0,5 g) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo), de modo de obtener el compuesto del título (1,14 g).

(2) Di-ter-butil[6-fluoro-5-metoximetilpiridin-3-il]-imida dicarbonato (Prep 5-2)

El compuesto Prep 5-1 (500 mg) y N-bromosuccinimida (272 mg) se disolvieron en tetraclorometano (5 ml) y 2,2'-azobis(isobutil nitrato) (25,1 mg) luego se añadió a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo luego se disolvió en metanol (5 ml). A continuación, metóxido de sodio (413 mg) se añadió a la solución y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. Después de ello, el extracto resultante se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 20 : 1 a 2 : 1), de modo de obtener el compuesto del título.

(3) 6-Fluoro-5-metoximetilpiridin-3-amina (Prep 5-3)

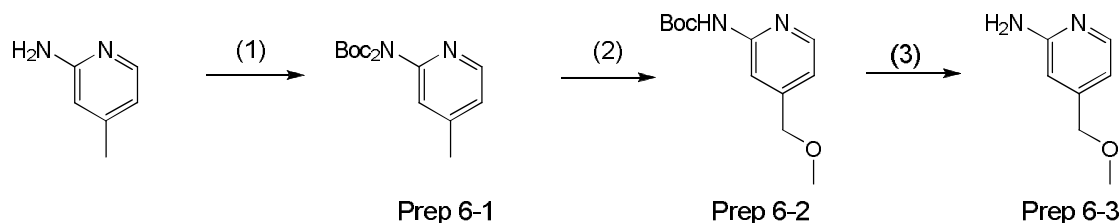
Ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto Prep 5-2 y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con diclorometano. El extracto resultante se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, de modo de obtener el compuesto blanco (60 mg).

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,43 (s, 3H), 4,43 (s, 3H), 7,20 (ddt, J=8,0, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J=2,4, Hz, 1H).

Ejemplo de producción 6

Síntesis de 4-metoximetilpiridin-2-amina (Prep 6-3)

[Fórmula 37]



(1) Di-ter-butil(4-metilpiridin-2-il)imida dicarbonato (Prep 6-1)

Di-ter-butilcarbonato (4,04 g), 4-dimetilaminopiridina (226 mg) y trietilamina (5,17 ml) se añadieron a una solución en diclorometano (50 ml) de 2-amino-4-metilpiridina (1,0 g) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (1,7 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (s, 18H), 2,37 (s, 3H), 7,03 (dd, J=5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J=0,8H, 1H), 8,34 (d, J=5,2 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 309

(2) (4-metoximetilpiridin-2-il)carbamato de ter-butilo (Prep 6-2)

Peróxido de benzoilo (23,6 mg) se añadió a una solución en tetraclorometano (10 ml) del compuesto Prep 6-1 (300 mg) y N-bromosuccinimida (173 mg) y la mezcla obtenida luego se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de ello, 2,2'-azobis(isobutil nitrato) (16,0 mg) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró con Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el correspondiente bromuro de bencilo.

El método de sodio (solución metanólica al 25%: 1 ml) se añadió a una solución metanólica (3 ml) del bromuro obtenido y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de ello, el solvente de reacción se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 4 : 1 a 3 : 2), de modo de obtener el compuesto del título (62 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 3,42 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,96-6,97 (m, 1H), 7,91 (brs, 1H), 8,24-8,25 (m, 1H).

MS [M+H]⁺ = 239

(3) 4-Metoximetilpiridin-2-amina (Prep 6-3)

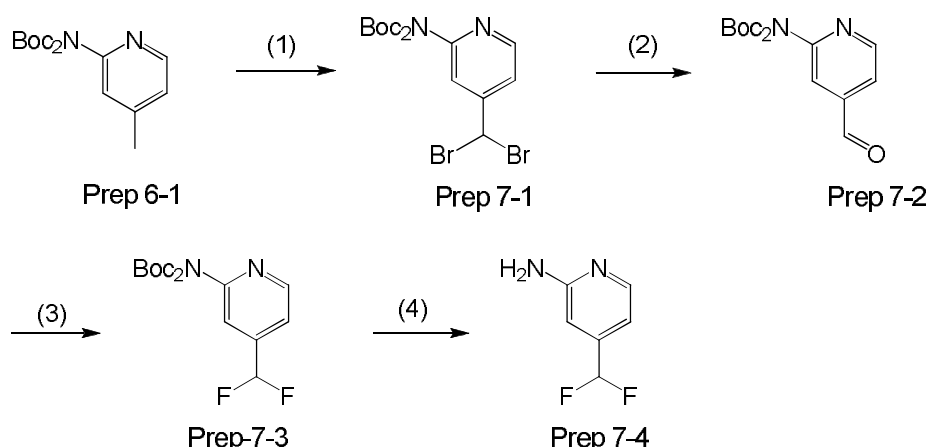
Ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución en diclorometano (3 ml) del compuesto Prep 6-2 (62 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N se añadió a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto blanco (35 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,41 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,66 (brs, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,59 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,6 Hz, 1H).

Ejemplo de producción 7

Síntesis de 4-(difluorometil)piridin-2-amina (Prep 7-4)

[Fórmula 38]



(1) Di-ter-butil[4-(dibromometil)piridin-2-il]imida dicarbonato (Prep 7-1)

2,2'-Azobis(isobutil nitrato) (74,7 mg) se añadió a una solución en tetraclorometano (47 ml) del compuesto Prep 6-1 (1,4 g) y N-bromosuccinimida (807 mg) y la mezcla obtenida luego se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró con Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (210 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (s, 18H), 6,54 (s, 1H), 7,36 (dd, J=5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=1,6Hz, 1H), 8,48 (d, J=5,2 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 467

(2) Di-ter-butil(4-formilpiridin-2-il)imida dicarbonato (Prep 7-2)

Dimetilsulfóxido (500 µl) y nitrito de plata (692 mg) se añadieron a una solución toluénica (5 ml) del compuesto Prep 7-1 (210 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a 60 °C durante 2 horas. La temperatura de la solución de reacción se calentó hasta 80 °C y la solución de reacción luego se agitó durante 19 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró después con gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (100 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (s, 18H), 7,61 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J=1,2H, 1H), 8,70 (d, J=5,2 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H).

(3) Di-ter-butil(4-difluorometilpiridin-2-il)imida dicarbonato (Prep 7-3)

Trifluoruro de dietilaminosulfato (122 µl) se añadió a una solución en diclorometano (3 ml) del compuesto Prep 7-2 (100 mg) a 0 °C. La temperatura de la solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la solución de reacción luego se agitó durante 3,5 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (78 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (s, 18H), 6,65 (t, J=55,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,2 Hz, 1H).

MS [2M+Na]⁺ = 711

(4) 4-Difluorometilpiridin-2-amina (Prep 7-4)

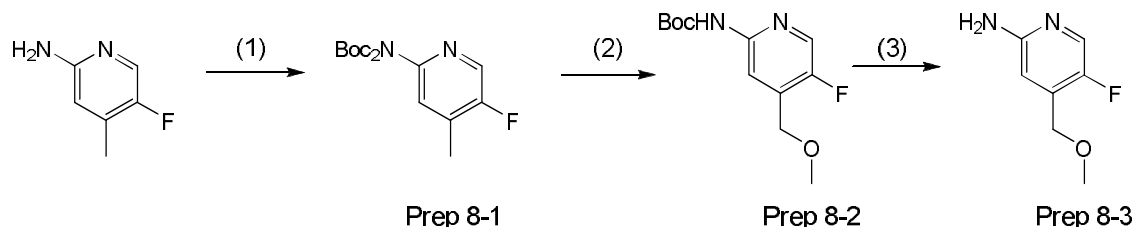
Ácido trifluoroacético (0,5 ml) se añadió a una solución en diclorometano (2 ml) del compuesto Prep 7-3 (78 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto blanco (30 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,61 (brs, 2H), 6,51 (t, J=56,0 Hz, 1H), 6,60 (brs, 1H), 6,74-6,76 (m, 1H), 8,17 (d, J=5,2 Hz, 1H).

Ejemplo de producción 8

Síntesis de 5-fluoro-4-metoximetilpiridin-2-amina (Prep 8-3)

[Fórmula 39]



5 (1) Di-ter-butil(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)imida dicarbonato (Prep 8-1)

Di-ter-butilcarbonato (1,73 g), 4-dimetilaminopiridina (242 mg) y trietilamina (1,66 ml) se añadieron a una solución en diclorometano (50 ml) de 2-amino-5-fluoro-4-metilpiridina (500 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (737 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (s, 18H), 2,32–2,33 (m, 3H), 7,08 (brd, J=5,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J=1,2 Hz, 1H).

15 MS [2M+Na]⁺ = 675

(2) (5-fluoro-4-metoximetilpiridin-2-il) carbamato de ter-butilo (Prep 8-2)

2,2'-azobis(isobutyl nitrate) (158 mg) se añadió a una solución en tetraclorometano (20 ml) del compuesto Prep 8-1 (630 mg) y N-bromosuccinimida (377 mg) y la mezcla obtenida luego se calentó a reflujo durante 11 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró con Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el correspondiente bromuro.

El método de sodio (104 mg) se añadió a una solución metanólica (10 ml) del bromuro obtenido y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (180 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 3,46 (s, 3H), 4,52 (brs, 2H), 7,21 (brs, 1H), 8,02–8,03 (m, 2H).

MS [M-tBu+H]⁺ = 201

(3) 5-Fluoro-4-metoximetilpiridin-2-amina (Prep 8-3)

Ácido trifluoroacético (2 ml) se añadió a una solución en diclorometano (6 ml) del compuesto Prep 8-2 (180 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de ello, una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto blanco (90 mg).

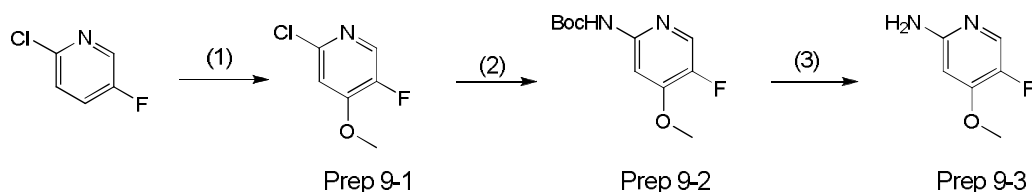
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,45 (s, 3H), 4,32 (brs, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,58 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J=1,6 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 157

Ejemplo de producción 9

Síntesis de 5-fluoro-4-metoxipiridin-2-amina (Prep 9-3)

[Fórmula 40]



(1) 2-Cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina (Prep 9-1)

Una solución en THF (20 ml) de n-butil-litio (2,64 M de solución de n-hexano: 10,4 ml) se enfrió hasta -78°C y una solución en THF (20 ml) de 2-cloro-5-fluoropiridina (3,0 g) y luego se añadió N,N-diisopropilamina (4,49 ml) gota a gota a la solución. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 2 horas. Después de ello, una solución en THF (10 ml) de trimetilborato (4,74 g) se añadió a la solución de reacción y la temperatura luego se calentó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1,5 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido acético (3,92 ml), seguido por agitación durante 20 minutos. Después de ello, peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30%; 7,05 ml) a la solución de reacción y la temperatura se calentó hasta temperatura ambiente otra vez, seguido por agitación durante 15 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta 0°C y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio luego se añadió, seguido por agitación durante 2 horas. Después de ello, ácido clorhídrico 5 N se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo y con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró. El solvente se concentró a presión reducida, de modo de obtener el correspondiente alcohol.

Yodometano (4,18 ml) se añadió a una solución en cloroformo (100 ml) del alcohol obtenido y carbonato de plato (16,4 g). La temperatura de la mezcla obtenida luego se calentó hasta 40°C y la mezcla luego se agitó durante 4 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró después con Celite-gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (1,9 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,95 (s, 3H), 6,91 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=2,4$ Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 162$

(2) (5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)carbamato de ter-butilo (Prep 9-2)

La temperatura de una solución en 1,4-dioxano (50 ml) del compuesto Prep 9-1 (1,0 g), carbamato de ter-butilo (870 mg), xantphos (1,07 g), trifosfato de potasio (1,97 g) y Pd_2DBA_3 (567 mg) se calentó hasta 100°C . Después de ello, la solución luego se agitó durante 3,5 horas. Posteriormente, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró después con Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (470 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 7,51 (brs, 1H), 7,69 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=3,2$ Hz, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243$

(3) 5-Fluoro-4-metoxipiridin-2-amina (Prep 9-3)

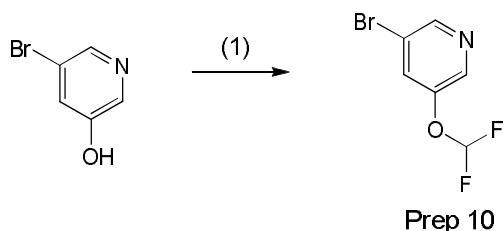
Ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución en diclorometano (2 ml) del compuesto Prep 9-2 (200 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de ello, una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto blanco (110 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,87 (s, 3H), 4,27 (brs, 2H), 6,06 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=3,2$ Hz, 1H).

Ejemplo de producción 10

Síntesis de 3-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (Prep 10)

[Fórmula 41]



(1) (3-Bromo-5-(difluorometoxi)piridina (Prep 10)

Carbonato de potasio (7,13 g) y ácido clorodifluoroacético (1,75 ml) se añadieron a una solución en DMF (40 ml) de 3-bromo-5-hidroxipiridina (3,0 g). La temperatura de la mezcla obtenida se calentó hasta 100 °C y la mezcla luego se agitó durante 24 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por filtración. El solvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : éter dietílico), de modo de obtener el compuesto del título (670 mg).

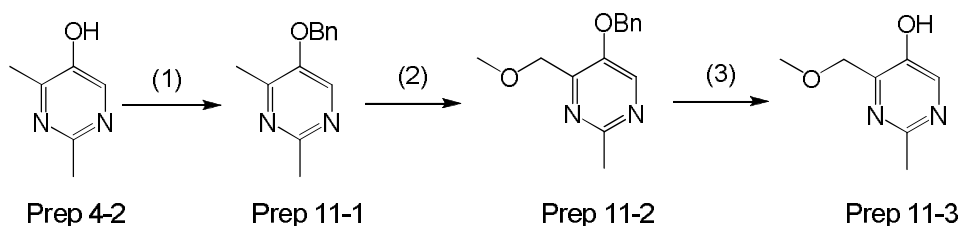
1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,56 (t, J=72,0 Hz, 1H), 7,67–7,68 (m, 1H), 8,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J=2,0 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺ = 224

Ejemplo de producción 11

Síntesis de 4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-ol (Prep 11-3)

[Fórmula 42]



(1) 5-Benciloxi-2,4-dimetilpirimidina (Prep 11-1)

Una solución en THF (80 ml) de Prep 4-2 (5,0 g) se enfrió hasta 0 °C y ter-butoxido de potasio (5,43 g) luego se añadió a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de ello, bromuro de bencilo (5,73 ml) se añadió a la solución de reacción a la misma temperatura que la descrita con anterioridad y la temperatura de la mezcla luego se calentó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 20 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo, a acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (6,0 g).

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,48 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,33–7,42 (m, 5H), 8,13 (s, 1H).

MS [M+H]⁺ = 215

(2) 5-Benciloxi-4-metoximetil-2-metilpirimidina (Prep 11-2)

Una solución en cloroformo (200 ml) del compuesto Prep 11-1 (13 g) se enfrió hasta 0 °C y, después de ello, bromo (3,11 ml) se añadió lentamente gota a gota. La temperatura de la solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la solución luego se agitó durante 18 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo a acetato de etilo), de modo de obtener el correspondiente bromuro.

El método de sodio (2,56 g) se añadió a una solución metanólica (180 ml) del bromuro obtenido y la mezcla obtenida luego se calentó a reflujo durante 21 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y acetato de etilo y agua luego se añadieron al concentrado. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida

y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (9,0 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,70 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,34–7,41 (m, 5H), 8,24 (s, 1H).

5 MS [M+H]⁺ = 245

(3) 4-Metoximetil-2-metilpirimidin-5-ol (Prep 11-3)

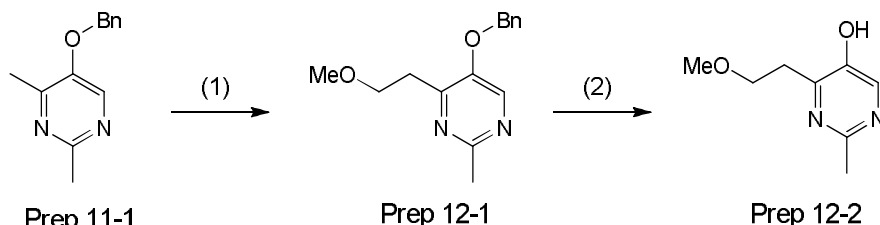
10 Paladio sobre carbón al 10% (900 mg) se añadió a una solución en acetato de etilo (300 ml) del compuesto Prep 11-2 (8,8 g) y la mezcla obtenida se agitó luego en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se filtró con Celite y el filtrado se concentró luego a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (5,3 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,61 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,90 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo de producción 12

Síntesis de 4-(2-metoxietil)-2-metilpirimidin-5-ol (Prep 12-2)

[Fórmula 43]



15

(1) 5-Benciloxi-4-(2-metoxietil)-2-metilpirimidina (Prep 12-1)

20 El compuesto Prep 11-1 (1,66 g) se disolvió en THF (130 ml) y la solución obtenida luego se enfrió hasta 0 °C. Una solución en THF (8,5 ml) de LDA 1 N se añadió gota a gota a la solución y la mezcla obtenida luego se agitó durante 30 minutos. Después de ello, éter clorometilmetílico (0,88 ml) se añadió a la solución de reacción. La mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (0,65 g).

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,63 (s, 3H), 3,11 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,79 (t, J=7,2 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,33–7,42 (m, 5H), 8,16 (s, 1H).

(2) 4-(2-Metoxietil)-2-metilpirimidin-5-ol (Prep 12-2)

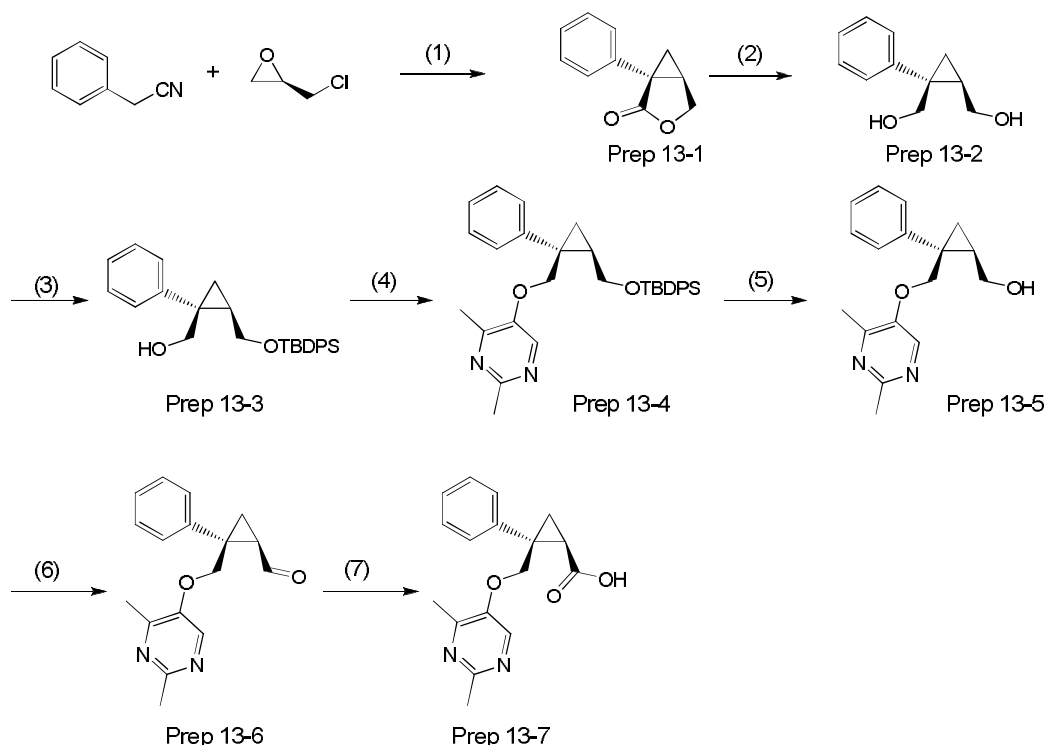
30 El compuesto Prep 12-1 (0,65 g) se disolvió en acetato de etilo (9 ml) y la solución obtenida luego se enfrió hasta 0 °C. Después de ello, paladio sobre carbón al 5% (0,31 g) se añadió a la solución, seguido por sustitución de hidrógeno. A continuación, el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se filtró y el solvente luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo a acetato de etilo:metanol), de modo de obtener el compuesto del título (0,36 g).

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,61 (s, 3H), 3,09 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (t, J=5,6 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (brs, 1H).

Ejemplo de producción 13

Síntesis de ácido (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropanocarboxílico (Prep 13-7)

[Fórmula 44]



(1) (1S,5R)-1-fenil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (Prep 13-1)

Fenilacetnitrilo (20 g) se disolvió en THF (500 ml) y NaHMSD (323 ml, 1,06 M) luego se añadió gota a gota a la solución bajo enfriamiento en un baño de sal y hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 2 horas y R-(−)-epiclorhidrina (15,8 g) luego se añadió gota a gota a la solución de reacción (3 horas, 0 °C). La mezcla obtenida se agitó durante 2 horas (en donde la temperatura interna se mantuvo a aproximadamente 0 °C) y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ello, la solución de reacción se enfrió en hielo y una pequeña cantidad de agua se añadió gota a gota. La solución de reacción se concentró a presión reducida y, después de ello, se añadieron etanol (200 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (200 ml) al residuo. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente y ácido clorhídrico concentrado luego se añadió a la solución, de modo que el valor pH se ajustó a pH < 2. Después de ello, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la solución de reacción se concentró a presión reducida y acetato de etilo y agua se añadieron al concentrado para llevar a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (24,7 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (t, J= 4,8 Hz, 1H), 1,65 (dd, J=7,8, 4,4 Hz, 1H), 2,54–2,58 (m, 1H), 4,30 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=9,4, 4,4 Hz, 1H), 7,25–7,45 (m, 5H).

(2) (1S,2R)-1-fenilciclopropan-1,2-dimetanol (Prep 13-2)

Borhidruro de sodio (10,7 g) se añadió a una solución de THF-metanol (200 ml–100 ml) del compuesto Prep 13-1 (24,7 g) a 0 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Bajo enfriamiento en hielo, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida se concentró a presión reducida y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (20,5 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,78 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 1,87 (dd, J=8,6, 5,2, 1H), 1,60–1,76 (m, 1H), 3,42 (t, J=11,6, 1H), 3,57 (dd, J=9,4, 4,4 Hz, 1H), 4,14–4,28 (m, 2H) 7,22–7,44 (m, 5H).

(3) (1S,2R)-2-(ter-butildifenilsiloximetil)-1-fenilciclopropilmetanol (Prep 13-3)

El compuesto Prep 13-2 (10 g) e imidazol (4,01 g) se disolvieron en DMF (90 ml) y la mezcla obtenida se enfrió hasta −15 °C. Después de ello, una solución en DMF (20 ml) de cloruro de ter-butildifenilsililo se añadió gota a gota

a la solución de reacción (durante aproximadamente 30 minutos; las sustancias insolubles se precipitaron casi al mismo tiempo después de completar el goteo). Después de haber agitado a la mezcla durante 1 hora, se añadió metanol a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, se añadió agua a la capa orgánica y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (10,5 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,71 (t, J=5,6 Hz, 1H), 1,04 (dd, J=9,6, 5,2 Hz, 1H), 1,50–1,58 (m, 1H), 3,50 (dd, J=12,4, 1,6 Hz, 1H), 3,53 (dd, J=11,6, 1,6 Hz, 1H), 3,71 (dd, J=12,4, 1,6 Hz, 1H), 4,10 (t, J=12,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=12,0, 5,6 Hz, 1H), 7,21–7,46 (m, 10H), 7,7–7,76 (m, 5H)

(4) 5-[(1S,2R)-2-(ter-butildifenilsililoximetil)-1-fenilciclopropilmetoxi]-2,4-dimetilpirimidina (Prep 13-4)

Diisopropilazodicarboxilato (1,13 ml) se añadió gota a gota a una solución en THF (15 ml) del compuesto Prep 13-3 (1,50 g), trifenilfosfina (1,42 g) y el 2,4-dimetilpirimidin-5-ol (0,58 g) obtenido en el Ejemplo de producción 4 a 0 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (1,76 g).

MS [M+Na]⁺ = 545.

(5) [(1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropil]metanol (Prep 13-5)

Fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 4,24 ml) se añadió gota a gota a una solución en THF (21 ml) del compuesto Prep 13-4 (1,76 g) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo a acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (0,98 g).

MS [M+H]⁺ = 285.

(6) [(1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenil]ciclopropanocarbaldehído (Prep 13-6)

Una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de oxalilo (593 µl) se enfrió hasta -78 °C y una solución en diclorometano (2 ml) de dimetilsulfóxido (981 µl) se añadió gota a gota a la solución resultante. 15 minutos más tarde, una solución en diclorometano (3 ml) del compuesto Prep 13-5 (981 mg) se añadió gota a gota a la solución de reacción a -78 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 75 minutos. Después de ello, trietilamina (3,83 ml) se añadió a la solución de reacción y la temperatura de la mezcla obtenida se elevó hasta 0 °C. Agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadieron a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo a acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (753,4 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1H), 1,97 (dd, J=6,0, 5,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,50–2,53 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 4,19 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,25–7,52 (m, 5H), 7,94 (s, 1H), 9,86 (d, J=3,6 Hz, 1H).

(7) Ácido (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropanocarboxílico (Prep 13-7)

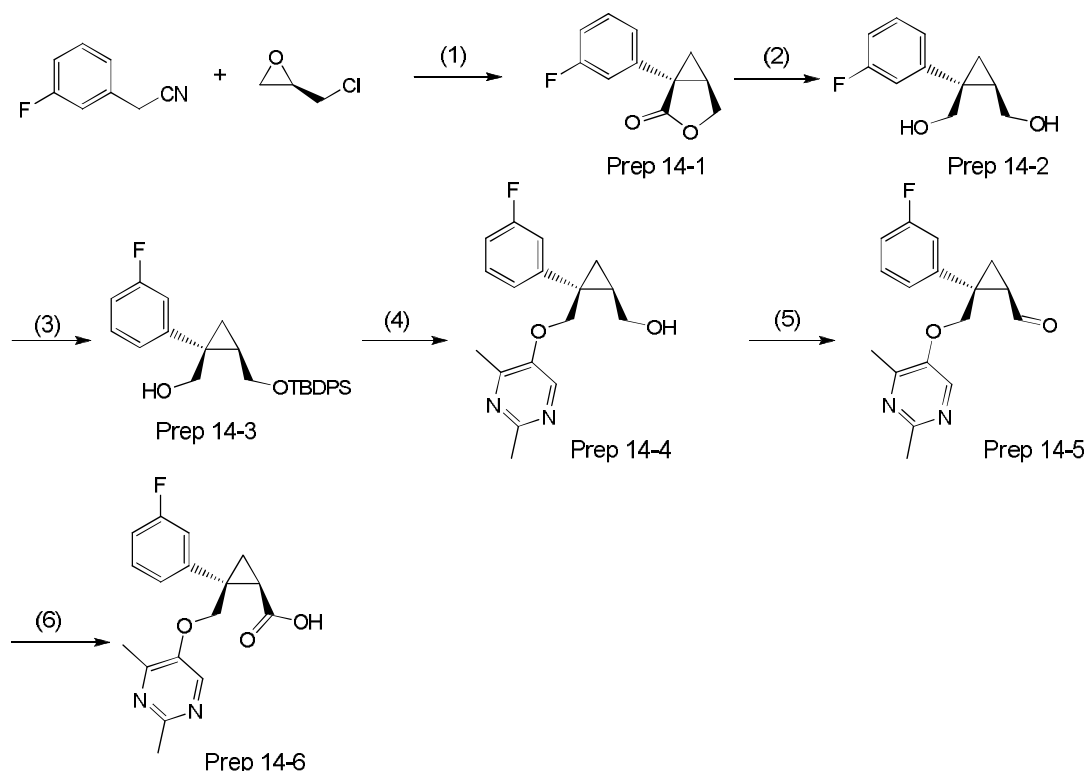
2-Metil-2-butenol (2,25 ml), dihidrógeno-fosfato de sodio anhidro (318 mg) y clorito de sodio (482 mg) se añadieron a una solución de acetona-agua (12 ml) del compuesto 13-6 a temperatura ambiente y la mezcla obtenida luego se agitó durante 100 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1 : 1 a cloroformo : metanol = 10 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (639 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,57 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1H), 1,75 (t, J=4,8 Hz, 1H), 2,27 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,45 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,26–7,52 (m, 5H), 8,16 (s, 1H).

Ejemplo de producción 14

Síntesis de (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (Prep 14-6)

[Fórmula 45]



(1) (1S,5R)-1-(3-fluorofenil)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (Prep 14-1)

3-Fluorofenilacetonitrilo (70 g) se disolvió en THF (500 ml) y NaHMDS (1000 ml, 1,06 M) luego se añadió gota a gota a la solución bajo enfriamiento en un baño de sal y hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora y luego se añadió R-(-)-epiclorhidrina (40,6 ml) gota a gota a la solución de reacción (aproximadamente 10 minutos, temperatura interna < 10 °C). La mezcla obtenida se agitó durante 2 horas (en donde la temperatura interna se mantuvo a aproximadamente 0 °C) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió en hielo y una pequeña cantidad de agua se añadió gota a gota. La solución de reacción se concentró a presión reducida y, después de ello, se añadieron etanol (700 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (1000 ml) al residuo. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente y ácido clorhídrico 5 N (400 ml) luego se añadió a la solución. La mezcla obtenida se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y acetato de etilo y agua se añadieron al concentrado para llevar a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (84,9 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (t, J=5,2 Hz, 1H), 1,64 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,56–2,63 (m, 1H), 4,30 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=9,2, 4,8 Hz, 1H), 6,96–7,02 (m, 1H), 7,16–7,21 (m, 2H), 7,28–7,35 (m, 1H).

(2) (1S,2R)-1-(3-fluorofenil)ciclopropan-1,2-dimetanol (Prep 14-2)

Borhidruro de sodio (25 g) se añadió a una solución de THF-metanol (440 ml–220 ml) del compuesto Prep 14-1 (72,7 g) a 0 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. Bajo enfriamiento en hielo, agua y ácido clorhídrico 5 N se añadieron a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (72,7 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,80 (t, J=5,0 Hz, 1H), 1,10 (dd, J=8,6, 5,0 Hz, 1H), 1,62–1,71 (m, 1H), 3,41 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,12–4,25 (m, 2H), 6,90–6,96 (m, 1H), 7,08–7,14 (m, 1H), 7,16–7,21 (m, 1H), 7,24–7,32 (m, 1H).

(3) {(1S,2R)-[2-(ter-butildifenilsililoximetil)-1-(3-fluorofenil)ciclopropil]}metanol (Prep 14-3)

- El compuesto Prep 14-2 (42,4 g) y trietilamina (33,0 ml) se disolvieron en diclorometano (216 ml) y la mezcla obtenida luego se enfrió hasta -20 °C. Después de ello, cloruro de ter-butildifenisililo (56,3 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción (aproximadamente 30 minutos; las sustancias insolubles se precipitaron casi al mismo tiempo después de completar el goteo). Después de haber agitado a la mezcla durante 1 hora, la solución de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con diclorometano. El extracto resultante se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (67,8 g).
- 10 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,73 (t, J=5,2 Hz, 1H), 1,04 (dd, J=8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H), 1,48–1,53 (m, 1H), 3,52 (t, J=12,0 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=9,6, 1,6 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=9,6, 1,6 Hz, 1H), 4,18 (t, J=12,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=12,0, 5,2 Hz, 1H), 6,93 (tdd, J=8,0, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dt, J=9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (td, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,37–7,49 (m, 6H), 7,69–7,74 (m, 4H).
- (4) {(1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropil}metanol (Prep 14-4)
- 15 Diisopropilazodicarboxilato (0,316 ml) se añadió gota a gota a una solución en THF (10 ml) del compuesto Prep 14-3 (581 mg), trifenilfosfina (1,3 g) y el 2,4-dimetil-pirimidin-5-ol (183 mg) obtenido en el Ejemplo de producción 4 a 0 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo =19:1 a 7:3). El (1S,2R)-2-(ter-butildifenisililoximetil)-1-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropano obtenido se disolvió en THF (15 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 1,61 ml) luego se añadió gota a gota a la solución a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo =10:1 to 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (238 mg).
- 20 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, J=5,6 Hz, 1H), 1,25–1,33 (m, 1H), 1,78–1,88 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,58 (dd, J=12,0, 9,6 Hz, 1H), 4,02–4,11 (m, 1H), 4,12 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,92–6,98 (m, 1H), 7,10–7,16 (m, 1H), 7,18–7,23 (m, 1H), 7,29 (td, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H).
- (4 – Método alternativo)
- 30 {(1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropil}metanol (Prep 14-4) (Método alternativo)
- Trietilamina (14,5 ml) se añadió a una solución en diclorometano (200 ml) del compuesto Prep 14-3 (41,3 g) y la mezcla obtenida luego se enfrió hasta 0 °C. Cloruro de metansulfonilo (7,34 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 1 hora. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con diclorometano. El extracto resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente luego se destiló a presión reducida. El 2,4-dimetil-pirimidin-5-ol (14,1 g) obtenido en el Ejemplo de producción 4-(2) y carbonato de cesio (61,8 g) se añadieron a una solución en acetonitrilo (200 ml) del residuo obtenido y la mezcla obtenida luego se calentó hasta 70 °C. La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas y luego se enfrió hasta 0 °C. Fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 190 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 1 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (20,7 g).
- (5) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarbaldéhid (Prep 14-5)
- 45 Una solución en diclorometano (7 ml) de cloruro de oxalilo (137 ul) se enfrió hasta -78 °C y dimetilsulfóxido (226 ul) luego se añadió gota a gota (temperatura interna: -60 °C o menos). La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 10 minutos. Después de ello, una solución en diclorometano (3 ml) del compuesto Prep 14-4 (238 mg) se añadió gota a gota a la solución de reacción a -78 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 30 minutos. Después de ello, trietilamina (671 ul) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 15 minutos. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa de cloruro de sodio saturado se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título crudo (236 mg).
- 50 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,67 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1H), 1,96–2,00 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,49–2,55 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 4,19 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,97–7,04 (m, 1H), 7,14–7,20 (m, 1H), 7,21–7,25 (m, 1H), 7,30–7,37 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,87 (d, J=3,2 Hz, 1H).

(6) Ácido (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (Prep 14-6)

El compuesto Prep 14-5 (18,9 g), 2-metil-2-buteno (26,1 ml) y dihidrógeno-fosfato de sodio (9,07 g) se disolvieron en un solvente mixto de acetona y agua (200 ml/40 ml) y se añadió clorito de sodio (6,26 g) en porciones a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la solución de reacción se concentró luego a presión reducida. El sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se lavó con diclorometano. Después de ello, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1 : 1 a 0 : 1 y luego, acetato de etilo : metanol = 10 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (16,2 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,55 (dd, J=8,4, 5,6 Hz, 1H), 1,76 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,25 (dd, J=8,4, 6,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,47 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,99 (tdd, J=8,0, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (dt, J=9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (td, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (td, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H).

El compuesto Prep 14-6 se puede producir directamente a partir del compuesto Prep 14-4 por medio del siguiente método.

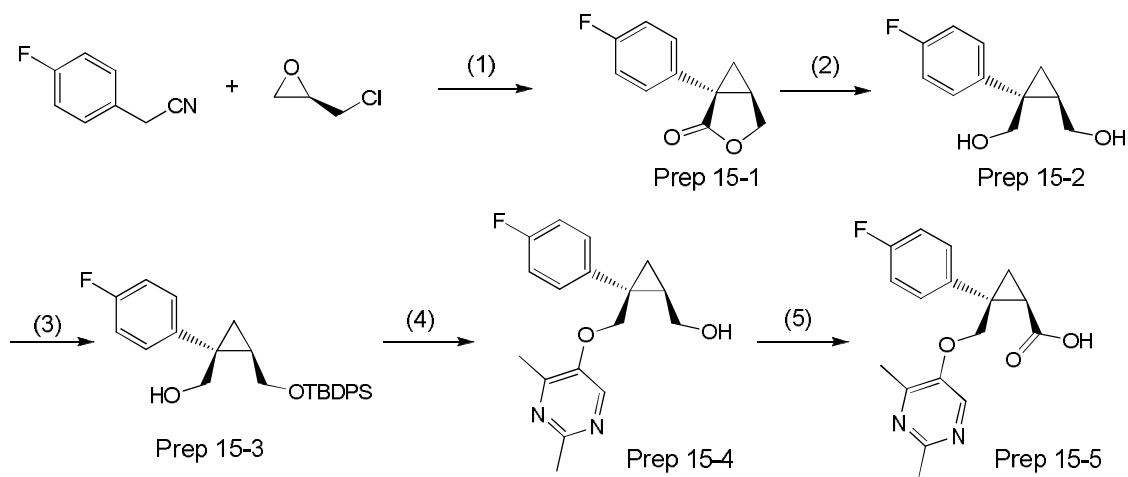
El compuesto Prep 14-4 (300 mg) y TEMPO (5 mol%, 7,74 mg) se disolvieron en un tampón de acetonitrilo-fosfato (pH 6,4) (5 ml, 5 ml) y 2 N HCl (150 µl) y clorito de sodio (180 mg) luego se añadieron a la solución. La solución obtenida se calentó hasta 40 °C y a solución acuosa de ácido hipocloroso al 5% en peso (2% en moles, 26,5 µl) luego se añadió a la solución de reacción, seguido por agitación durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y una cantidad excesiva de 2-metil-2-buteno luego se añadió a la solución de reacción, seguido por agitación durante 5 minutos. Después de ello, la solución de reacción se extrajo con diclorometano y el solvente luego se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1 : 1 a 0 : 1 y luego, acetato de etilo : metanol = 9 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (215 mg).

Ejemplo de producción 15

Síntesis de ácido (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (Prep 15-5)

El compuesto del título se sintetizó en 4-fluorofenilacetonitrilo por medio del mismo método que el del Ejemplo de producción 13.

[Fórmula 46]



[Tabla 1–1]

N.º de compuesto	Nombre del compuesto	Datos (RMN y/o MS)
Prep 15-1	(1S,5R)-1-(4-fluorofenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.37 (t, J=5.2 Hz, 1H), 1.60 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 4.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=4.8, 9.6 Hz, 1H), 6.96-7.18 (m, 2H), 7.30-7.46 (m, 2H).
Prep 15-2	(1S,2R)-1-(4-fluorofenil)ciclopropan-1,2-dimetanol	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.78 (t, J=5.2 Hz, 1H), 1.06 (dd, J=5.2, 8.8 Hz, 1H), 1.54-1.72 (m, 1H), 3.42 (dd, J=10.8, 11.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.98-4.26 (m, 2H), 6.94-7.09 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 2H).
Prep 15-3	{{(1S,2R)-2-[[[ter-butildifenilsilil]oxi]metil]-1-(4-fluorofenil)ciclopropil}metanol	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.70 (t, J=5.6 Hz, 1H), 0.92-1.16 (m, 10H), 1.40-1.60 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.69 (dd, J=1.6, 12.4 Hz, 1H), 4.03 (t, J=11.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=5.2, 11.6 Hz, 1H), 6.94-7.06 (m, 2H), 7.20-7.53 (m, 8H), 7.66-7.78 (m, 4H).
Prep 15-4	{{(1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)ciclopropil}metanol	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.97 (t, J=5.6 Hz, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 4.00-4.16 (m, 2H), 4.39 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.94-7.12 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 2H), 7.98 (s, 1H).

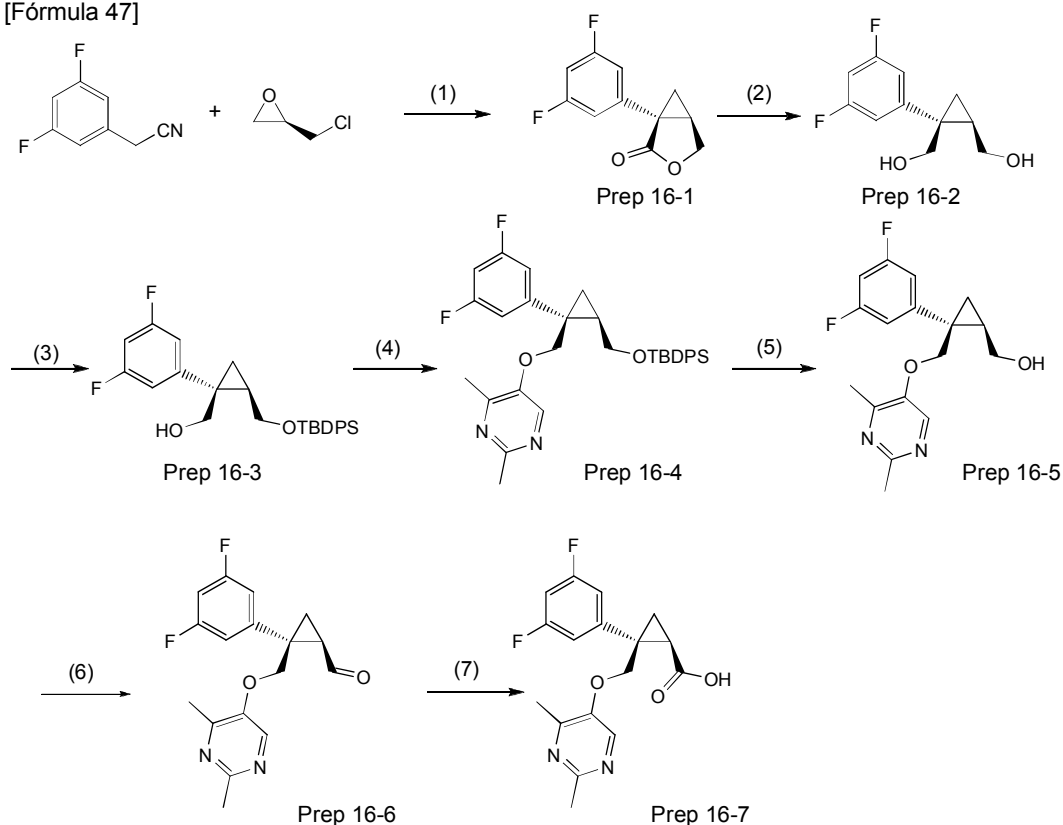
[Tabla 1–2]

Prep 15-5	ácido(1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.52 (dd, J=4.8, 8.0 Hz, 1H), 1.74 (dd, J=5.2, 5.6 Hz, 1H), 2.22 (dd, J=6.0, 8.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.36-4.50 (m, 2H), 6.96-7.12 (m, 2H), 7.32-7.54 (m, 2H), 8.18 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =317.
-----------	--	---

Ejemplo de producción 16

- 5 Síntesis de ácido (1R,2S)-2-[[[3,5-difluorofenil]-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxílico (Prep 16–7)

[Fórmula 47]



El compuesto del título se sintetizó en 3,5-difluorofenilacetoniitrilo por medio del mismo método que el del Ejemplo de producción 13.

[Tabla 2-1]

N.º de compuesto	Nombre del compuesto	Datos (RMN y/o MS)
Prep 16-1	(1S,5R)-1-(3,5-difluorofenil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.45 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 1.63 (dd, $J=5.2$, 8.4 Hz, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 4.30 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=4.4$, 9.2 Hz, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H).
Prep 16-2	(1S,2R)-1-(3,5-difluorofenil)-1,2-ciclopropan-dimetanol	MS $[\text{M}+\text{Na}]^+=237$.
Prep 16-3	(1S,2R)-2-(ter-butildifenilsililoximetil)-1-(3,5-difluorofenil)ciclopropilmetanol	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.74 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 1.03 (dd, $J=5.2$, 8.4 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.42-1.50 (m, 1H), 3.51 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.59-3.70 (m, 2H), 4.08-4.22 (m, 2H), 6.65-6.71 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 6H), 7.49-7.73 (m, 4H).
Prep 16-4	5-[(1S,2R)-2-(ter-butildifenilsililoximetil)-1-(3,5-difluorofenil)ciclopropilmetiloxi]-2,4-dimetilpirimidina	MS $[\text{M}+\text{Na}]^+=559$.
Prep 16-5	(1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]ciclopropilmetanol	MS $[\text{M}+\text{H}]^+=321$.

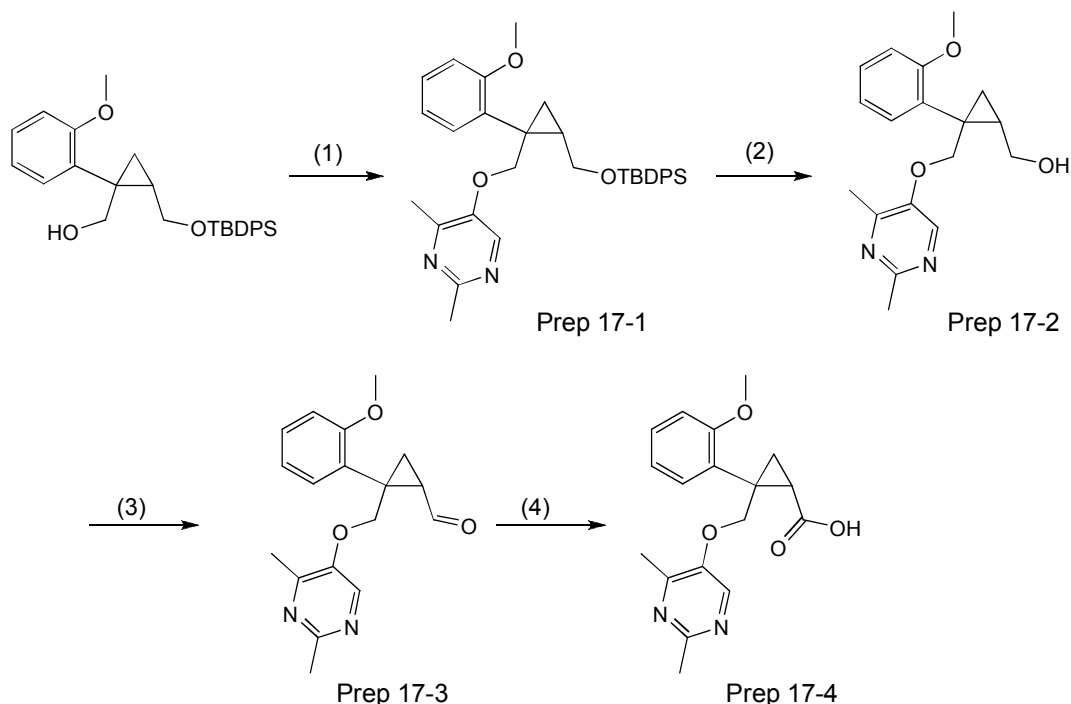
[Tabla 2-2]

Prep 16-6	(1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]ciclopropancarbaldehído	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.66 (dd, J=5.2, 8.4 Hz, 1H), 1.98 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.49-2.53 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 4.17 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.88 (d, J=3.2 Hz, 1H).
Prep 16-7	ácido(1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]ciclopropan carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.59 (dd, J=6.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.74 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2.22 (dd, J=6.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.75 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.99-7.03 (m, 2H), 8.28 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =335

Ejemplo de producción 17

Síntesis de ácido 2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)ciclopropan carboxílico (Prep 17-4)

5 [Fórmula 48]



(1) 5-[(1S,2R)-2-[[[ter-butyl(diphenyl)sililoxi]metil]-1-(2-metoxifenil)ciclopropil]metoxi]-2,4-dimetilpirimidina (Prep 17-1)

10 Trifenilfosfina (610 mg) se añadió a una solución toluénica (15 ml) del [2-[[[ter-butyl(diphenyl)sililoxi]metil]-1-(2-metoxifenil)ciclopropil]metanol (800 mg) sintetizado de (2-metoxifenil)acetonitrilo y epiclorhidrina de acuerdo con el método del Ejemplo de producción 13 y tetrabromometano (772 mg) a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla obtenida se calentó hasta 40 °C y la mezcla luego se agitó durante 2 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión

reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19 : 1 a 9 : 1), de modo de obtener el correspondiente bromuro.

Carbonato de potasio (210 mg) se añadió a una solución en DMF (10 ml) del bromuro obtenido y el compuesto Prep 4-2 (113 mg) a temperatura ambiente y la temperatura de la mezcla obtenida se calentó hasta 50 °C, seguido por agitación durante 2 horas. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción se calentó hasta 70 °C y la solución de reacción luego se agitó durante 11 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 1 : 4), de modo de obtener el compuesto del título (148 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,94 (dd, J=6,2, 5,2 Hz, 1H), 1,07 (s, 9H), 1,10 (dd, J=8,8, 5,2 Hz, 1H), 1,54–1,61 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (d, J=6,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,82–6,91 (m, 2H), 7,19–7,42 (m, 8H), 7,65–7,69 (m, 4H), 7,87 (s, 1H).

MS [M+Na]⁺ = 575

(2) 2-[[[(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)ciclopropil]metanol (Prep 17-2)

Fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 322 µl) se añadió gota a gota a una solución en THF (1,3 ml) del compuesto Prep 17-1 (148 mg) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1 : 1, a acetato de etilo, a acetato de etilo : metanol = 9 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (75 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,99 (dd, J=6,2, 5,2 Hz, 1H), 1,21 (dd, J=8,8, 5,2 Hz, 1H), 1,68–1,76 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,45 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,48–3,54 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,13 (dt, 8,8, 6,4 Hz, 1H), 4,18 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,24–7,29 (m, 1H), 7,34 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H).

(3) 2-[[[(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)ciclopropanocarbaldehído (Prep 17-3)

Una solución en diclorometano (0,5 ml) de cloruro de oxalilo (82 µl) se enfrió hasta –78 °C y, después de ello, una solución en diclorometano (0,5 ml) de dimetilsulfóxido (136 µl) se añadió gota a gota. Diez minutos más tarde, una solución en diclorometano del compuesto Prep 17-2 (75 mg) se añadió gota a gota a la solución de reacción a –78 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 40 minutos. Después de ello, trietilamina (534 µl) se añadió a la solución de reacción y la temperatura de la mezcla obtenida luego se elevó hasta 0 °C, seguido por agitación durante 15 minutos. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (41 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,55 (dd, J=8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,97 (dd, J=6,2, 5,2 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,42 (ddd, J=8,4, 6,2, 4,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (dt, J=8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,26–7,30 (m, 1H), 7,37 (dd, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,82 (d, J=4,0 Hz, 1H).

(4) Ácido 2-[[[(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (Prep 17-4)

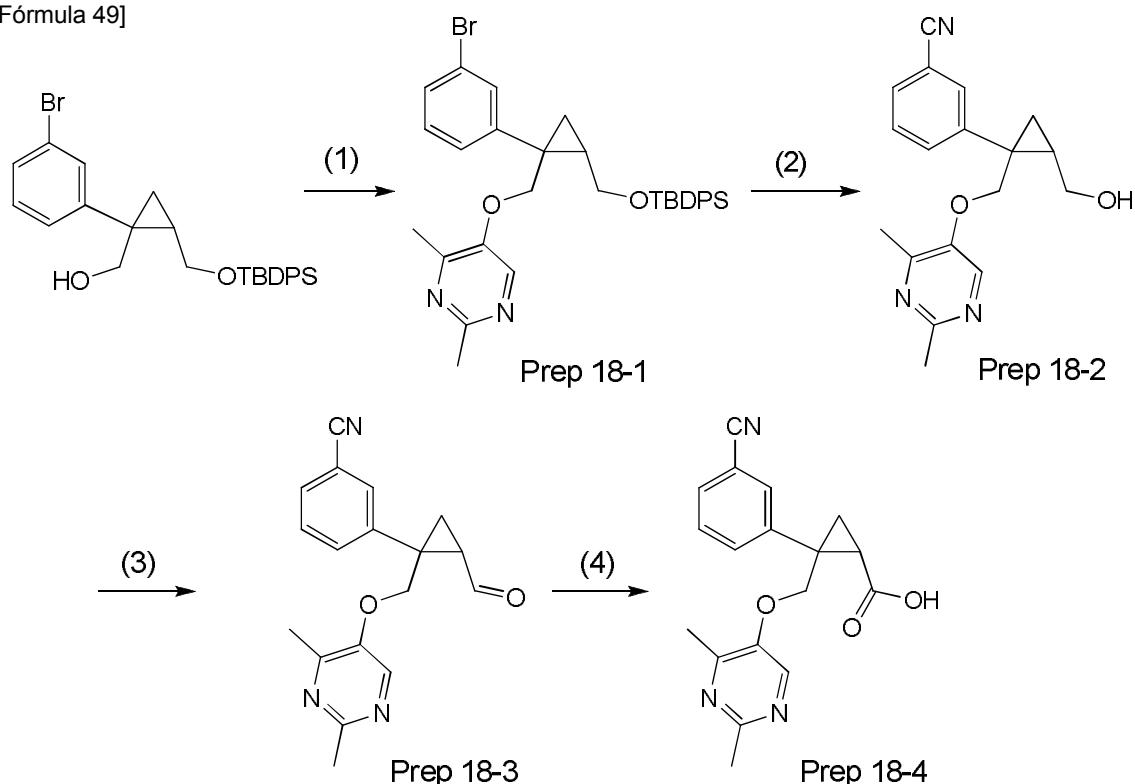
2-Metil-2-butenol (139 µl), dihidrógeno-fosfato de sodio anhidro (23,6 mg) y clorito de sodio (44,4 mg) se añadieron a una solución de acetona-agua (1,3 ml) del compuesto Prep 17-3 (41 mg) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó durante 2,5 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1 : 1 a cloroformo : metanol = 9 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (35 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,70 (dd, J=6,4, 5,2 Hz, 1H), 2,13 (dd, J=8,0, 6,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,95 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,27–7,30 (m, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

Ejemplo de producción 18

Síntesis de ácido 2-(3-cianofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxílico (Prep 18-4)

[Fórmula 49]



(1) 5-[1-(3-Bromofenil)-2-(ter-butildifenilsilioximetil)ciclopropilmetoxi-2,4-dimetilpirimidina (Prep 18-1)

Diisopropilazodicarboxilato (0,706 ml) se añadió gota a gota a una solución en THF (13 ml) de [1-(3-bromofenil)-2-(ter-butildifenilsilioximetil)]ciclopropilmetanol (1,3 g) sintetizado de (3-bromofenil)acetonitrilo y epiclorhidrina de acuerdo con el mismo método que el del Ejemplo de producción 13, trifenilfosfina (893 mg) y el 2,4-dimetilpirimidin-5-ol (390 mg) sintetizado en el Ejemplo de producción 4-(2) a 0 °C. La mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice n-heptano : acetato de etilo =1:0 a 3:2), de modo de obtener el compuesto del título (880 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (t, J=5,8 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H), 1,17–1,35 (m, 1H), 1,55–1,65 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,75 (dd, J=11,2, 8,0 Hz, 1H), 4,04 (dd, 1H, J=11,2, 5,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,19 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,31–7,39 (m, 6H), 7,40–7,46 (m, 2H), 7,59 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,62–7,68 (m, 4H), 7,88 (s, 1H).

(2) 3-(1-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-hidroximetilciclopropan-1-il}benzonitrilo (Prep 18-2)

Cianuro de zinc (172 mg) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (169 mg) se añadieron a una solución en DMF (20 ml) del compuesto Prep 18-1 (880 mg) y la mezcla obtenida se agitó luego en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 7 horas. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió. La mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 2,19 ml) luego se añadió gota a gota a la solución a temperatura ambiente. La mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo (1:0 a 0:1) a acetato de etilo : metanol (9:1)), de modo de obtener el compuesto del título (415 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (t, J=6,0 Hz, 1H), 1,31 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 1H), 1,74–1,84 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,63 (dd, J=12,0, 9,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=12,0, 5,4 Hz, 1H), 4,16 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,54–7,58 (m, 1H), 7,68–7,72 (m, 1H), 7,73–7,75 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

(3) 3-(1-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-formilciclopropan-1-il}benzonitrilo (Prep 18-3)

Una solución en diclorometano (7 ml) de cloruro de oxalilo (239 μ l) se enfrió hasta -78°C y dimetilsulfóxido (394 μ l) luego se añadió gota a gota (temperatura interna: -60°C o menos). La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 10 minutos. Después de ello, una solución en diclorometano (7 ml) del compuesto Prep 18-2 (415 mg) se añadió gota a gota a la solución de reacción a -78°C y la mezcla obtenida luego se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 30 minutos. Después de ello, trietilamina (1,17 ml) se añadió a la solución de reacción y la mezcla luego se agitó durante 15 minutos. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa de cloruro de sodio saturado se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener un compuesto del título crudo (236 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,41 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 1,69 (dd, $J=8,4$, 5,2 Hz, 1H), 2,03 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,22 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,59–7,65 (m, 1H), 7,70–7,75 (m, 1H), 7,76–7,79 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,92 (d, $J=2,8$ Hz, 1H).

(4) Ácido 2-(3-Cianofenil)-2-{1-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropanocarboxílico (Prep 18-4)

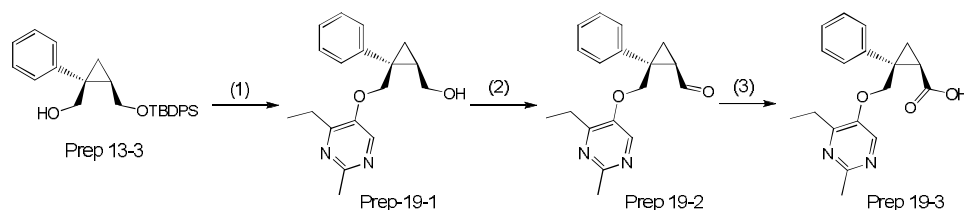
El compuesto Prep 18-3 (415 mg), 2-metil-2-buteno (0,717 ml) y dihidrógeno-fosfato de sodio (243 mg) se disolvieron en un solvente mixto de acetona y agua (10 ml/2 ml). Clorito de sodio (244 mg) se añadió en porciones a la solución. La mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y la solución de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : metanol 1:0 a 17:3), de modo de obtener el compuesto del título (265 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,61 (dd, $J=8,4$, 5,6 Hz, 1H), 1,79 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 2,20–2,27 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,46 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,59–7,63 (m, 1H), 7,72–7,77 (m, 1H), 7,80 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo de producción 19

Síntesis de ácido (1R,2S)-2-[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]-2-fenilciclopropanocarboxílico (Prep 19-3)

[Fórmula 50]



El compuesto del título se sintetizó en el compuesto Prep 13-3 y el compuesto Prep 3-3 por medio del mismo método que el del Ejemplo de producción 13.

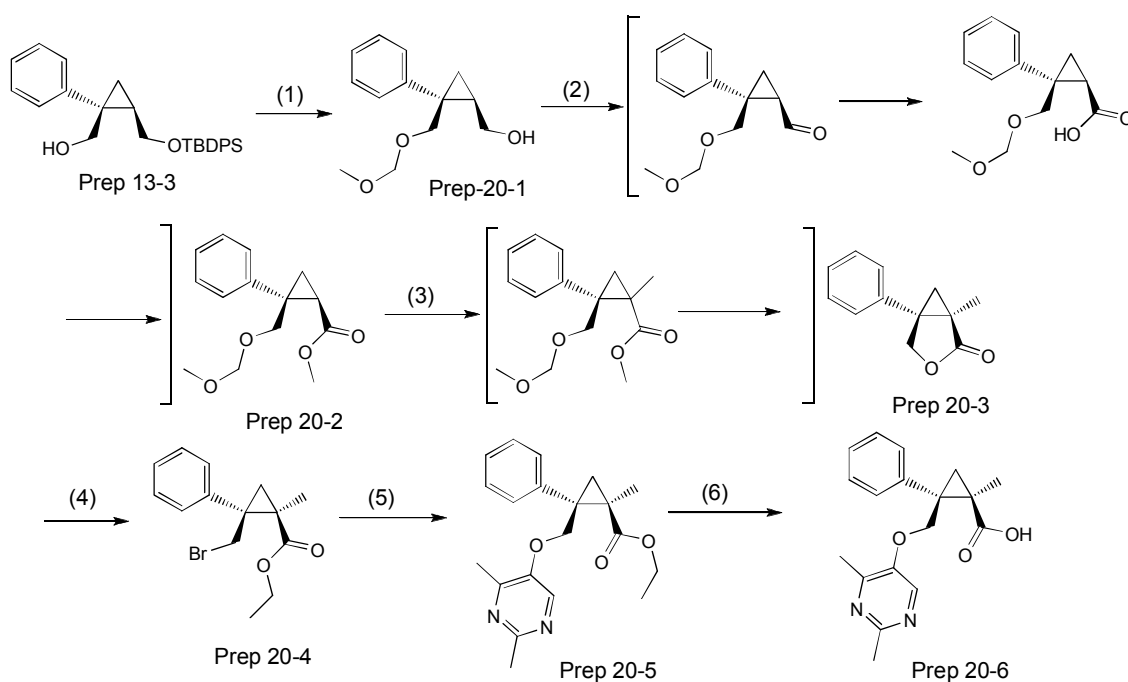
[Tabla 3]

N.º del compuesto	Nombre del compuesto	Datos (RMN y/o MS)
Prep 19-1	(1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropilmetanol	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.97 (t, J=5.4 Hz, 1H), 1.15 (t, J=7.8 Hz, 3H), 1.27 (dd, J=8.8, 5.2 Hz, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.19 (dd, J=9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.70 (ddd, J=15.2, 7.6, 3.2 Hz, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.11 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.99 (s, 1H).
Prep19-2	(1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropan-1-il)carb aldehído	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.97 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.70 (q, J=7.6 Hz, 2H), 4.20 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 9.86 (d, J=3.6 Hz, 1H).
Prep19-3	ácido(1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenil ciclopropancarboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.08 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.76 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 2H), 4.49 (dd, J=13.2, 9.2 Hz, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 8.23 (s, 1H).

Ejemplo de producción 20

Síntesis de ácido (1R,2R)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxílico (Prep 20-6)

[Fórmula 51]



(1) [(1R,2S)-2-(metoximetoximetil)-2-fenilciclopropil]metanol (Prep 20-1)

N,N-diisopropiletilamina (4,35 ml) y éter clorometilmetílico (1,52 ml) se añadieron a una solución en diclorometano (40 ml) del compuesto Prep 13-3 (4 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente luego se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (40 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 1,61 ml) luego se añadió a la solución a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo =9:1 a 1:1), de modo de obtener el compuesto del título (1,93 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,79 (t, J=5,6 Hz, 1H), 1,11 (dd, J=8,8, 5,2 Hz, 1H), 1,70–1,80 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,35–3,45 (m, 1H), 3,57 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,04–4,16 (m, 2H), 4,52 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,18–7,24 (m, 1H), 7,25–7,34 (m, 2H), 7,35–7,42 (m, 2H).

(2) (1R,2S)-2-metoximetoximetil-2-fenilciclopropancarboxilato de metilo (Prep 20-2)

Una solución en diclorometano (15 ml) de cloruro de oxalilo (1,5 ml) se enfrió hasta –78 °C y una solución en diclorometano (5 ml) de dimetilsulfóxido (2,49 ml) luego se añadió gota a gota (temperatura interna: –65 °C o menos). La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 5 minutos. Después de ello, una solución en diclorometano (20 ml) del compuesto Prep 20-1 (1,93 g) se añadió gota a gota a la solución de reacción a –78 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 30 minutos. Después de ello, la trietilamina (7,33 ml) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 15 minutos. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa de cloruro de sodio saturado se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener un aldehído (1,93 g). El aldehído obtenido (1,93 g), 2-metil-2-butenol (4,65 ml) y dihidrógeno-fosfato de sodio se disolvieron en un solvente mixto de acetona y agua (60 ml/15 ml) y luego se añadió clorito de sodio (1,58 g) en porciones, a la solución, mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en un solvente mixto de metanol y THF (20 ml/20 ml) y mientras se agitaba a temperatura ambiente, el trimetilsilildiazometano (solución hexanólica 2 M: 8,76 ml) se añadió a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, una pequeña cantidad de ácido acético se añadió a la solución de reacción y así se descompuso el trimetilsilildiazometano en exceso. El producto resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo =1:0 a 4:1), de modo de obtener el compuesto del título (1,65 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1H), 1,60 (dd, J=6,2, 4,8 Hz, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 6,2 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,98 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,21–7,28 (m, 1H), 7,29–7,34 (m, 2H), 7,37–7,42 (m, 2H).

(3) (1S,5R)-1-metil-5-fenil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (Prep 20-3)

Mientras se agitaba a –78 °C, n-butil-litio (solución hexanólica 2,69 M: 3,3 ml) se añadió a una solución en THF (22 ml) de diisopropilamina (1,25 ml). La mezcla obtenida se agitó a –78 °C durante 30 minutos. Después de ello, una solución en THF (11 ml) del compuesto Prep 20-2 (1,11 g) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó a –78 °C durante 1 hora. Después de ello, yodometano (703 µl) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó durante 3 horas, mientras la temperatura se calentaba hasta temperatura ambiente. Después de ello, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y mientras se agitaba a temperatura ambiente, ácido clorhídrico 7,5 N (10 ml) se añadió a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de completar la concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo =1:0 a 4:1), de modo de obtener el compuesto del título (314 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,15 (s, 3H), 1,36 (d, J=5,2 Hz, 1H), 1,51 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J=12,4, 9,2 Hz, 2H), 7,20–7,44 (m, 5H).

(4) (1R,2R)-2-bromometil-1-metil-2-fenilciclopropancarboxilato de etilo (Prep 20-4)

Mientras se agitaba a -15°C , el bromuro de tionilo (247 μl) se añadió gota a gota a etanol (2 ml). Después de ello, el compuesto Prep 20-3 (150 mg) se añadió a la solución y la mezcla obtenida luego se agitó a -15°C durante la noche. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1:0 a 3:17), de modo de obtener el compuesto del título (131 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,02 (s, 3H), 1,31–1,37 (m, 1H), 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,91 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J=10,0$, 1,0 Hz, 1H), 4,24 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,26–7,43 (m, 5H).

(5) (1R,2R)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-1-metil-2-fenilciclopropancarboxilato de etilo (Prep 20-5)

Carbonato de potasio (91,4 mg), el 2,4-dimetil-pirimidin-5-ol (71,2 mg) sintetizado en el Ejemplo de producción 4-(2) y yoduro de tetrabutilamonio (81,4 mg) se añadieron a una solución en DMF (3 ml) del compuesto Prep 20-4 (131 mg). La solución de reacción se agitó a 70°C durante 5 horas y la temperatura de la solución de reacción retornó luego a temperatura ambiente. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19:1 a 2:3), de modo de obtener el compuesto del título (133 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,08 (s, 3H), 1,22 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,04–4,17 (m, 2H), 4,30 (dd, $J=12,2$, 5,4 Hz, 2H), 7,26–7,48 (m, 5H), 7,90 (s, 1H).

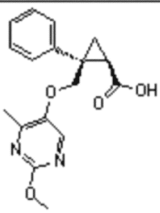
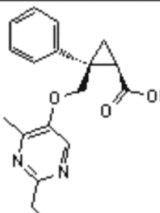
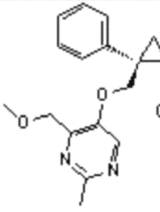
(6) Ácido (1R,2R)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-1-metil-2-fenilciclopropancarboxílico (Prep 20-6)

Una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (235 μl) se añadió a una solución etanólica (2 ml) del compuesto Prep 20-5 (133 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a 80°C durante 5 horas. Después de que la temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente, la solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N, seguido por concentración al vacío. El residuo se lavó por completo con THF y luego se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (144 mg).

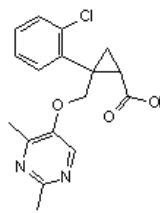
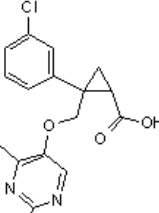
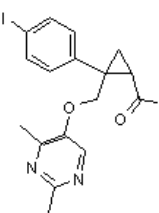
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (s, 3H), 1,24–1,34 (m, 1H), 1,95 (brd, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,36 (brd, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,44 (brd, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,26–7,47 (m, 5H), 8,04 (s, 1H).

Los ácidos carboxílicos del Ejemplo de producción 21-47 se sintetizaron por medio del mismo método que el del Ejemplo de producción 13, a excepción de que se usó ($\pm$)-epiclorhidrina como una forma racémica, en vez de usar R-(–)-epiclorhidrina.

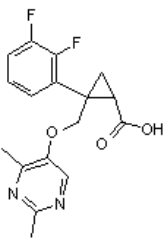
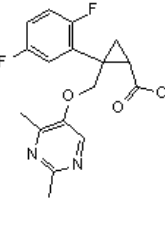
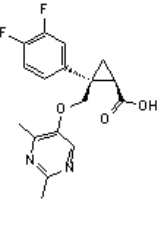
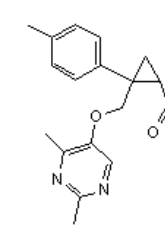
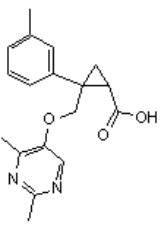
[Tabla 4]

Ejemplo de producción	Fórmula estructural	Nombre del compuesto	Datos (MS)
Prep 21		ácido(1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclo propancarboxílico	MS $[M+H]^+=315$
Prep 22		ácido(1R,2S)-2-[[[(2-etilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclo propancarboxílico	MS $[M+H]^+=313$
Prep 23		ácido(1R,2S)-2-[[[(4-metoximetil-2-metil pirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclo propancarboxílico	MS $[M+H]^+=329$

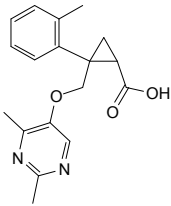
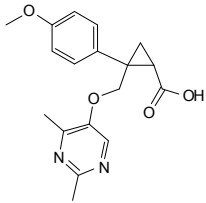
[Tabla 5]

Ejemplo de producción	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de producción	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de producción	Fórmula estructural, MS
Prep 24	 MS $[M+H]^+=333$	Prep 25	 MS $[M+H]^+=333$	Prep 26	 MS $[M+H]^+=333$

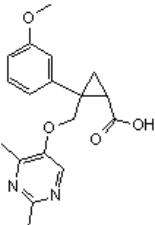
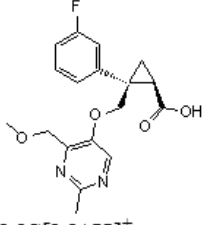
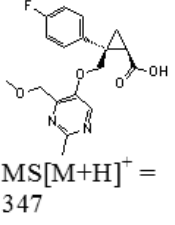
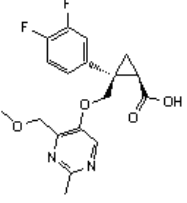
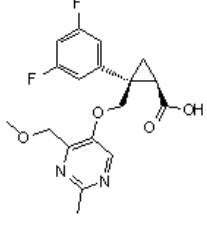
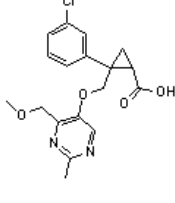
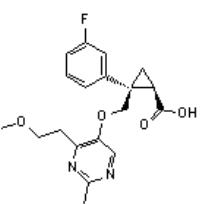
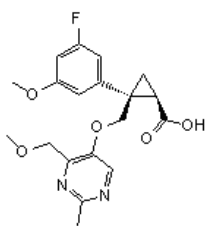
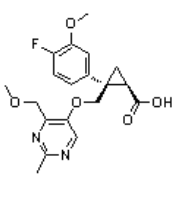
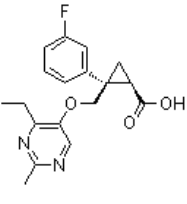
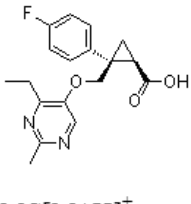
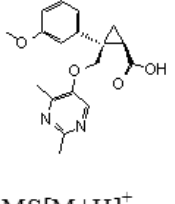
[Tabla 6–1]

Ejemplo de producción	Fórmula estructural	RMN y/o MS
Prep 27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59 (dd, $J=5.2$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.77 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.43 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.01-7.30 (m, 3H), 8.26 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=335$
Prep 28		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (dd, $J=5.6$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.76 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J=6.4$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.43 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.95-7.20 (m, 3H), 8.28 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=335$
Prep 29		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.56 (dd, $J=5.6$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.72 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J=6.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.41 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.11-7.34 (m, 3H), 8.26 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=335$
Prep 30		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.48-1.60 (m, 1H), 1.70 (dd, $J=5.2$, 6.0 Hz, 1H), 2.22 (dd, $J=6.0$, 8.4 Hz, 1H), 2.28-2.44 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 4.32-4.62 (m, 2H), 7.10-7.44 (m, 4H), 8.20 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=313$
Prep 31		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59 (dd, $J=7.6$, 5.2 Hz, 1H), 1.71 (dd, $J=5.8$, 5.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, $J=8.2$, 6.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.43 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 8.22 (s, 1H).

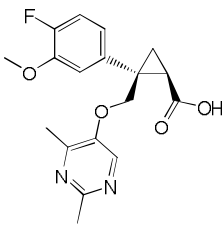
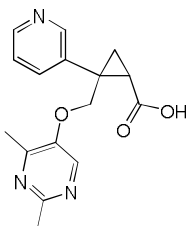
[Tabla 6–2]

Prep 32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.55 (dd, $J=8.2$, 4.6 Hz, 1H), 1.78 (dd, $J=6.0$, 5.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, $J=8.2$, 6.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.37 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).
Prep 33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.46-1.58 (m, 1H), 1.69 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.30-4.56 (m, 2H), 6.78-6.96 (m, 2H), 7.20-7.46 (m, 2H), 8.17 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=329$

[Tabla 7-1]

Ejemplo de producción	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de producción	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de producción	Fórmula estructural, MS
Prep 34	 $MS[M+H]^+ = 329$	Prep 35	 $MS[M+H]^+ = 347$	Prep 36	 $MS[M+H]^+ = 347$
Prep 37	 $MS[M+H]^+ = 365$	Prep 38	 $MS[M+H]^+ = 365$	Prep 39	 $MS[M+H]^+ = 363$
Prep 40	 $MS[M+H]^+ = 361$	Prep 41	 $MS[M+H]^+ = 377$	Prep 42	 $MS[M+H]^+ = 377$
Prep 43	 $MS[M+H]^+ = 331$	Prep 44	 $MS[M+H]^+ = 331$	Prep 45	 $MS[M+H]^+ = 347$

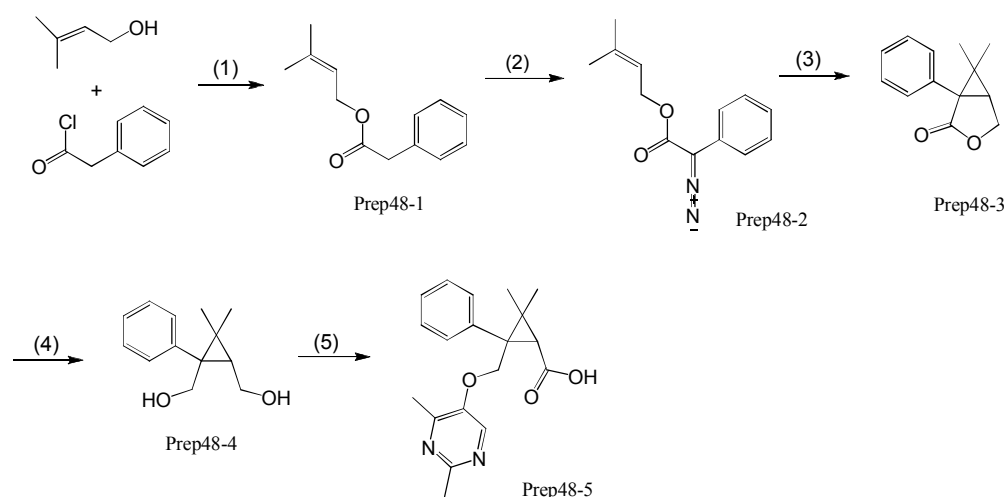
[Tabla 7-2]

Prep 46		Prep 47	
	MS[M+H] ⁺ = 347		MS[M+H] ⁺ = 300

Ejemplo de producción 48

Síntesis de ácido 2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-3,3-dimetil-2-fenilciclopropanocarboxílico (Prep 48-5)

[Fórmula 52]



5 (1) 3-Metil-2-buten-1-il fenilacetato (Prep 48-1)

Trietilamina (9,7 ml) y cloruro de fenilacetilo (7,67 ml) se añadieron a una solución en diclorometano (50 ml) de 3-metil-2-buten-1-ol (5 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó bajo enfriamiento sobre hielo durante 3 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1:0 a 19:1), de modo de obtener el compuesto del título (11,5 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 4,59 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,30-5,37 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H).

(2) 3-Metil-2-buten-1-il diazofenilacetato (Prep 48-2)

15 Prep 48-1

DBU (9,26 ml) y 4-acetamidebencensulfonilazida (13,5 g) se añadieron a una solución en acetonitrilo (100 ml) del compuesto Prep 48-1 (11,5 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y luego se añadió agua. La mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1:0 a 19:1), de modo de obtener el compuesto del título (8,45 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,77 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,36-5,44 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 2H).

25 (3) 6,6-Dimetil-1-fenil-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (Prep 48-3)

Mientras se agitaba a 50 °C, una solución en diclorometano (180 ml) de Prep 48-2 (8,45 g) se añadió gota a gota a una solución en diclorometano (360 ml) de dímero de acetato de rodio (II) (324 mg) durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener un compuesto del título crudo (8 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,39 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,53 (dd, J=9,6, 5,2 Hz, 1H), 7,27–7,39 (m, 5H).

(4) (3,3-Dimetil-1-fenilciclopropan-1,2-diil)dimetanol (Prep 48-4)

Hidruro de litio y aluminio (1,5 g) se añadió a una solución en THF (100 ml) de Prep 48-3 (8 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Después de ello, se añadieron hielo y una pequeña cantidad de solución acuosa al 27% de amoníaco a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de ello, Celite y sulfato de magnesio se añadieron a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 10 minutos. Después de ello, la solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró luego a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (6,52 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,78 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,49 (dd, J=7,0, 5,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J=12,2, 11,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, J=11,8, 5,8 Hz, 1H), 7,21–7,37 (m, 5H).

(5) Ácido 2-[[[(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-3,3-dimetil-2-fenilciclopropanocarboxílico (Prep 48-5)

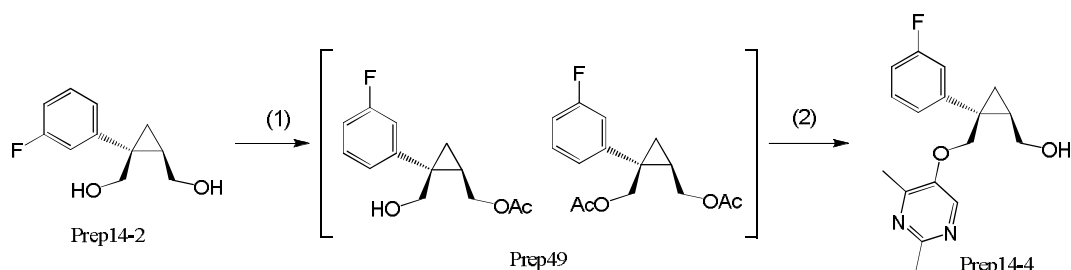
El compuesto del título se sintetizó en Prep 48-4 de acuerdo con el método de Ejemplos de producción 13-(6) y 13-(7).

MS [M+H]⁺ = 327

Ejemplo de producción 49

Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenilciclopropil)metanol (Prep 14-4)

[Fórmula 53]



(1) Acetato de [(1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metilo, mezcla de [(1S,2R)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diil]bis(metilen)diacetato (Prep 49)

Resina acrílica de lipasa de candida antarctica (SIGMA, 1,78 g) se añadió a una solución en THF (110 ml)– acetato de vinilo (25 ml) del compuesto Prep 14-2 (35,5 g) bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de ello, la solución de reacción se filtró y el filtrado obtenido se concentró luego, de modo de obtener el compuesto del título (43,7 g).

MS [M+H]⁺ = 239, 281

(2) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenilciclopropil)metanol (Prep 14-4)

Diisopropilazodicarboxilato (45,8 ml) se añadió gota a gota a una solución en THF (400 ml) del compuesto Prep 49 (43,7 g), trifenilfosfina (57 g) y 2,4-dimetil-pirimidin-5-ol (Prep 4-2, 24,7 g) a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró. El producto de reacción obtenido se disolvió en solución acuosa de EtOH–hidróxido de sodio 1 N (200 ml–200 ml) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (100 ml) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la solución de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y el residuo obtenido luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente

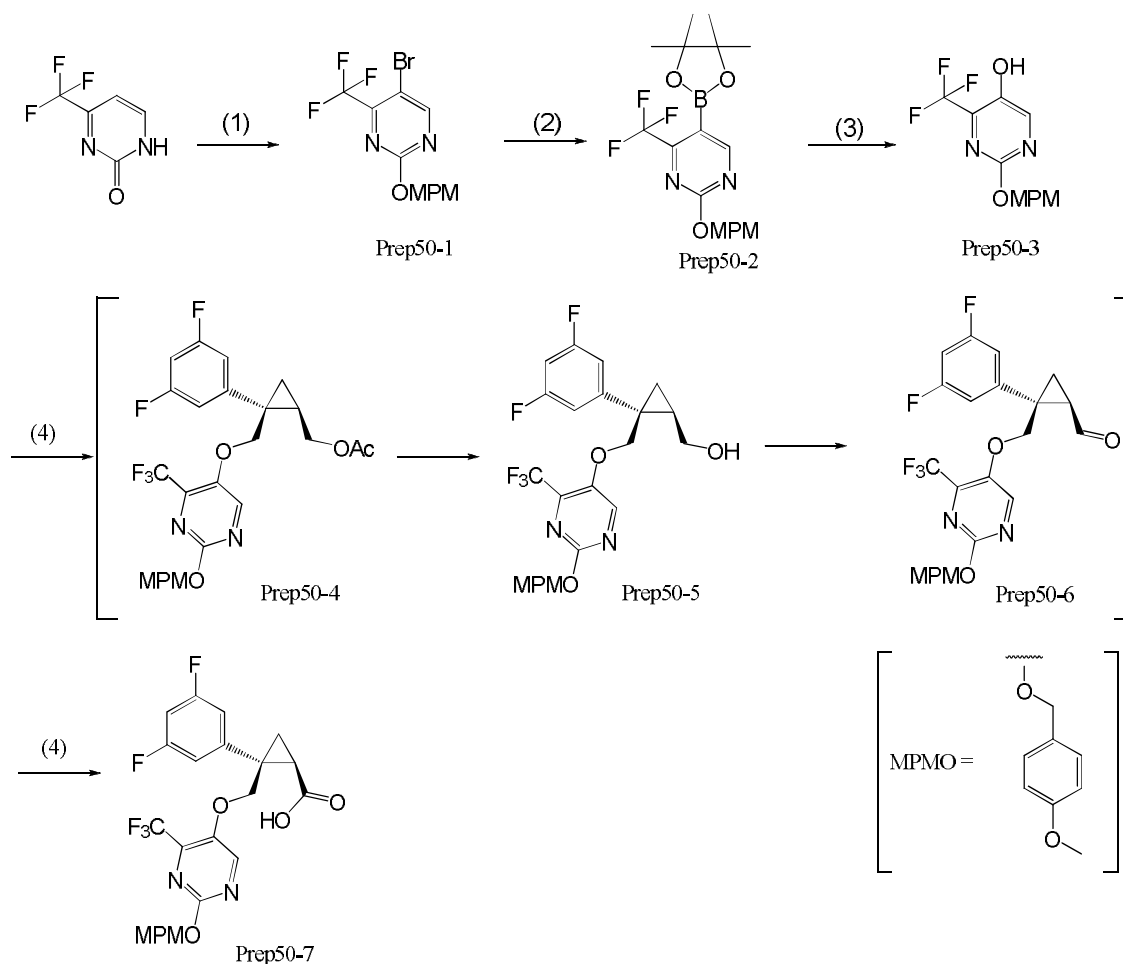
se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1 : 4, a acetato de etilo : metanol = 1 : 1). El producto crudo obtenido se filtró a través de taco de NH-gel de sílice (acetato de etilo), seguido por concentración del solvente a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (39,3 g).

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,00 (t, J=5,2 Hz, 1H), 1,24–1,30 (m, 1H), 1,79–1,85 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,55–3,61 (m, 1H), 4,03–4,13 (m, 1H), 4,12 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,43 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,92–6,98 (m, 1H), 7,11–7,15 (m, 1H), 7,19–7,22 (m, 1H), 7,25–7,31 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

Ejemplo de producción 50

- 10 Síntesis de ácido (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[2-(4-metoxibenciloxi)-4-(trifluorometilpirimidin-5-il)oximetil]ciclopropanocarboxílico (Prep 50-7)

[Fórmula 54]



1) 5-Bromo-2-(4-metoxibenciloxi)-4-trifluorometilpirimidina (Prep 50-1)

- 15 El acetato de potasio (15,3 g) se añadió a una solución de ácido acético (50 ml) de 4-(trifluorometil)pirimidin-2(1H)-ona (CAS N.º 104048-92-2; 8,4 g) y, después de ello, bromo (2,6 ml) se añadió gota a gota a la solución a 40 °C. La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y agua y acetato de etilo luego se añadieron al residuo para llevar a cabo la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida.
- 20 Oxidocloruro de fósforo (40 ml) se añadió al residuo obtenido y la mezcla así obtenida luego se agitó durante 1,5 horas bajo calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el oxidocloruro de fósforo luego se destiló. Después de ello, se añadió hielo al residuo y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con hexano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, de modo de obtener un producto crudo.

- 25 Hidruro de sodio (60% de dispersión oleosa: 2,05 g) se añadió a una solución en THF (150 ml) de alcohol 4-metoxibencilico (7,07 g) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una

solución en THF del producto crudo antes obtenido se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó luego durante la noche. Después de ello, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido por neutralización. THF se destiló a presión reducida y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19 : 1 a 3 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (12,5 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,81 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,87–6,90 (m, 2H), 7,43 (brbrd, J=7,6 Hz, 2H), 8,76 (s, 1H).

(2) 2-(4-Metoxibenciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-trifluorometilpirimidina (Prep 50-2)

El acetato de potasio (9,3 g) y bis(pinacolato)diboro (9,63 g) se añadieron a una solución de 1,4-dioxano (130 ml) del compuesto Prep 50-1 (11,5 g) y la desaireación y la sustitución del nitrógeno se llevaron luego a cabo en la solución obtenida. Después de ello, 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se calentó a reflujo a 110 °C durante 6 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró de forma moderada a presión reducida y el 1,4-dioxano se destiló. A continuación, acetato de etilo se añadió al producto resultante y la solución de reacción luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19 : 1 a 1 : 2), de modo de obtener el compuesto del título (8,0 g).

MS [M+H]⁺ = 433.

(3) 2-(4-Metoxibenciloxi)-4-trifluorometilpirimidin-5-ol (Prep 50-3)

Una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (502 µl) y una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (2,44 ml) se añadieron a una solución en THF (20 ml) del compuesto Prep 50-2 (2 g) bajo enfriamiento sobre hielo y la mezcla obtenida luego se agitó durante 15 minutos. Después de ello, la solución de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y el pH de la solución mixta se ajustó a alrededor de pH 5. La separación de líquidos y la extracción se llevaron a cabo en la solución de reacción con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 1 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (980 mg).

MS [M+Na]⁺ = 323.

(4) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[2-(4-metoxibenciloxi)]-4-(trifluorometilpirimidin-5-il)oximetilciclopropancarboxílico (Prep 50-7)

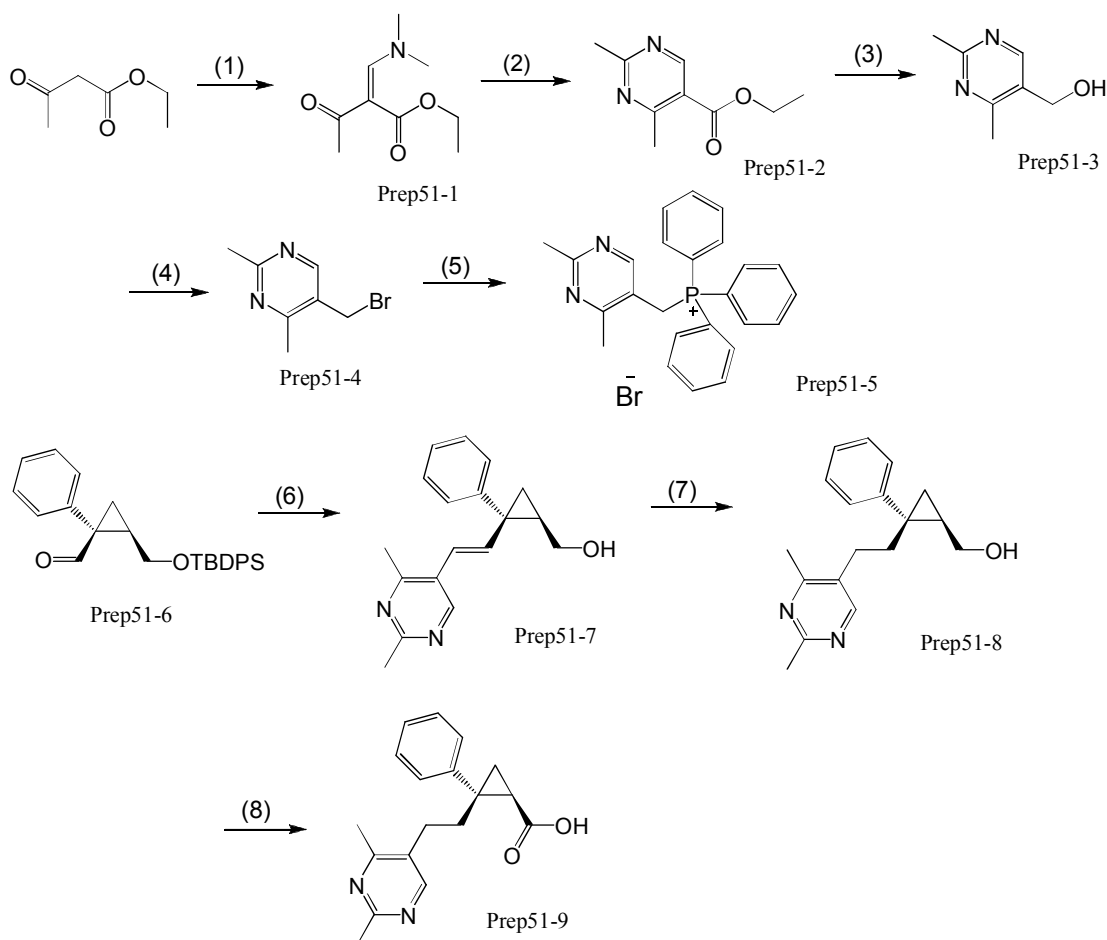
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto Prep 49 y el compuesto Prep 50-3 de acuerdo con los métodos del Ejemplo de producción 13-(4) a 13-(7).

MS [M+Na]⁺=533.

Ejemplo de producción 51

Síntesis de ácido (1R,2S)-2-[2-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)etil]-2-fenilciclopropancarboxílico (Prep 51-9)

[Fórmula 55]



(1) 2-[(dimetilamino)metilene]-3-oxobutanoato de etilo (Prep 51-1)

5 N,N-dimetilformamida dimetilacetal (80,4 ml) se añadió gota a gota a acetoacetato de etilo (63 g) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y la azeotropía con tolueno luego se realizó tres veces, de modo de obtener un compuesto del título crudo (89 g).

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,07 (brs, 6H), 4,23 (q, J=7,2 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H).

10 (2) 2,4-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (Prep 51-2)

15 El compuesto Prep 51-1 (10 g), clorhidrato de acetamida (5,11 g) y etóxido de sodio (3,67 g) se disolvieron en etanol (100 ml) y la mezcla obtenida luego se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente y la solución de reacción se concentró luego a presión reducida. Agua se añadió al residuo y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por concentración al vacío, de modo de obtener un compuesto del título crudo (8,76 g).

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (t, J=7,0 Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,40 (q, J=7,0 Hz, 2H), 9,05 (s, 1H).

(3) (2,4-Dimetilpirimidin-5-il)metanol (Prep 51-3)

20 Una solución en THF (30 ml) del compuesto Prep 51-2 (8,76 g) se añadió gota a gota a una suspensión de THF (50 ml) de hidruro de litio y aluminio (1,84 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, mientras la solución de reacción se agitaba bajo enfriamiento en hielo, se añadieron sucesivamente una solución acuosa al 27% de amoníaco y Celite y la mezcla obtenida luego se agitó durante 30 minutos. Después de ello, el sulfato de magnesio se añadió a la solución de reacción, seguido por filtración. El filtrado se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó

25

por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo (9:1 a 3:2) a acetato de etilo : metanol (9:1)) de modo de obtener el compuesto del título (670 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,52 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 8,50 (s, 1H).

(4) 5-Bromometil-2,4-dimetilpirimidina (Prep 51-4)

- 5 Tribromuro de fósforo (0,912 ml) se añadió a una solución toluénica de diclorometano (10 ml–5 ml) del compuesto Prep 51-3 (670 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, se añadió hielo a la solución de reacción, mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento sobre hielo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio luego se añadió a la solución de reacción. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por concentración al vacío, de modo de obtener un compuesto del título crudo (354 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,58 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 8,48 (s, 1H).

(5) Bromuro de [(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)metil]trifenilfosfonio (Prep 51-5)

- 15 Trifenilfosfina (462 mg) se añadió a una solución toluénica (15 ml) del compuesto Prep 51-4 (354 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a 140 °C durante 5 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente y un sólido precipitado luego se recolectó por filtración, seguido por lavado con éter ter-butilmetílico, de modo de obtener el compuesto del título (610 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,87 (d, J=1,2 Hz, 3H), 2,62 (d, J=1,6 Hz, 3H), 5,68 (d, J=14,4 Hz, 2H), 7,64–7,75 (m, 6H), 7,77–7,88 (m, 9H), 8,36 (d, J=2,4 Hz, 1H).

- 20 (6) (1R,2S)-2-[(E,Z)-2-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)vinil]-2-fenilciclopropilmetanol (Prep 51-7)

- A una solución en THF (7 ml) del compuesto Prep 51-5 (610 mg), se añadió n-butil-litio (2,64 M solución de n-hexano: 0,5 ml), mientras se agitaba a –78 °C. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 30 minutos. Después de ello, una solución en THF (4 ml) de (1S,2R)-2-(ter-butildifenilsililoximetil)-1-fenilciclopropanocarbaldéhid (Prep 51-6, 602 mg) que se había obtenido del compuesto Prep 13-3 de acuerdo con el método de Ejemplo de producción 53-(1) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó a 0 °C durante 4 horas. Después de ello, agua y una pequeña cantidad de ácido acético se añadieron a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por concentración al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1:0 a 4:1). El compuesto obtenido se disolvió en THF (10 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 2,64 ml) luego se añadió a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo (9:1 a 0:1) a acetato de etilo : metanol (19:1)), de modo de obtener el compuesto del título (113 mg).

- 35 MS [M+H]⁺=281

(7) (1R,2S)-2-[2-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)etil]-2-fenilciclopropilmetanol (Prep 51-8)

- 40 Paladio sobre carbón al 10% (contenido de agua: 50%, 100 mg) se añadió a una solución en acetato de etilo (20 ml) del compuesto Prep 51-7 (113 mg) y la reducción de hidrógeno catalítica se llevó luego a cabo en la solución obtenida a temperatura ambiente a una presión ordinaria durante 30 minutos. Después de ello, la solución de reacción se filtró con Celite y el filtrado se concentró luego a presión reducida, de modo de obtener un compuesto del título crudo (80 mg).

MS [M+H]⁺ = 283

(8) Ácido (1R,2S)-2-[2-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)etil]-2-fenilciclopropanocarboxílico (Prep 51-9)

- 45 El compuesto del título se sintetizó en el compuesto Prep 51-8 de acuerdo con el método de Ejemplos de producción 13-(6) y 13-(7).

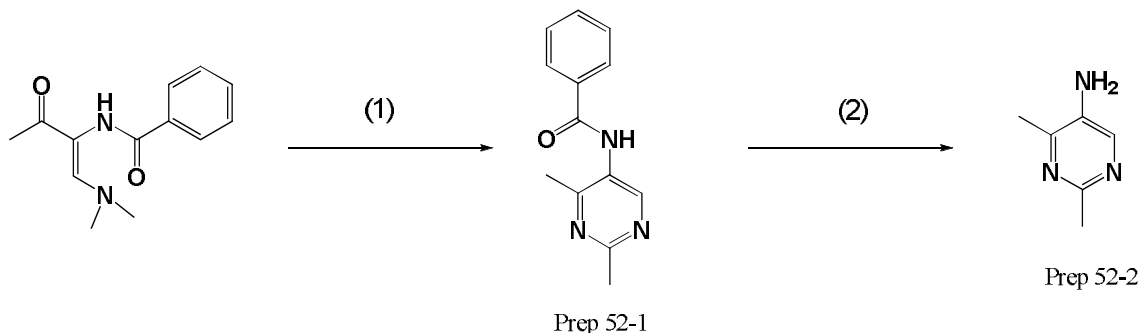
MS [M+H]⁺ = 297

Ejemplo de producción 52

Síntesis de 2,4-dimetilpirimidin-5-amina (Prep 52-2)

La sustancia de partida se sintetizó de acuerdo con el método descrito en Heterocycles, 57(11), 2045–2064, 2002.

[Fórmula 56]



(1) N-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)benzamida (Prep 52-1)

5 Clorhidrato de acetamidina (8,31 g) y carbonato de potasio (6,06 g) se añadieron a una solución etanólica (55,6 ml) de N-((1Z)-1-[(dimetilamino)metil]-2-oxopropil)benzamida (6,8 g) y la temperatura de la mezcla obtenida luego se calentó hasta 70 °C, seguido por agitación durante 15 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 4 : 1 a 0 : 10), de modo de obtener el compuesto del título (4,1 g).

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,53 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 7,44–7,64 (m, 3H), 7,89–7,92 (m, 2H), 8,01 (s, 1H).

(2) 2,4-Dimetilpirimidin-5-amina (Prep 52-2)

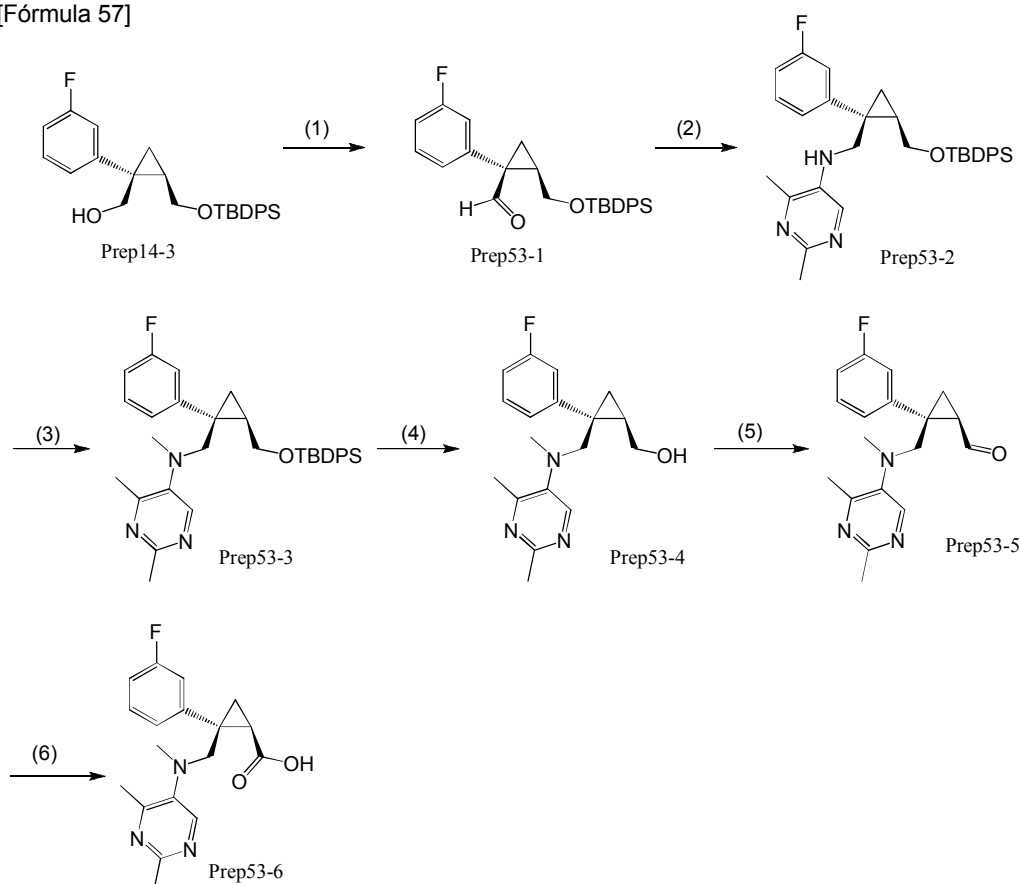
15 El compuesto Prep 52-1 (4,0 g) se disolvió en una solución acuosa de etanol (20 ml)–hidróxido de sodio 2 N (20 ml) y la solución obtenida luego se agitó a 70 °C durante 1 día. Después de ello, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y cloroformo y la capa orgánica luego se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por filtración. La capa orgánica se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (1,63 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,38 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,52 (brs, 2H), 8,01 (s, 1H).

Ejemplo de producción 53

20 Síntesis de ácido (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)(metil)amino]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (Prep 53-6)

[Fórmula 57]



(1) (1R,2S)-2-(ter-butildifenilsililoximetil)-1-(3-fluorofenil)ciclopropanocarbaldehído (Prep 53-1)

Una solución en diclorometano (50 ml) de cloruro de oxalilo (1,26 ml) se enfrió hasta -78°C y una solución en diclorometano (10 ml) de dimetilsulfóxido (2,04 ml) luego se añadió gota a gota a la solución de reacción. 15 minutos más tarde, una solución en diclorometano (12 ml) del compuesto Prep 14-3 (3,0 g) se añadió gota a gota a la solución de reacción a -78°C y la mezcla obtenida luego se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 60 minutos. Después de ello, trietilamina (8,03 ml) se añadió a la solución de reacción y la temperatura de la mezcla obtenida luego se elevó hasta 0°C , seguido por agitación durante 2 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 10 : 0 a 4 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (3,7 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,07 (s, 9H), 1,53 (dd, $J=8,2, 4,8$ Hz, 1H), 1,76 (dd, $J=7,2, 5,2$ Hz, 1H), 1,90–2,10 (m, 1H), 3,68 (dd, $J=12,4, 9,6$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J=11,6, 9,6$ Hz, 1H), 6,98–7,16 (m, 3H), 7,46–7,63 (m, 7H), 7,64–7,73 (m, 4H), 9,59 (s, 1H).

(2) N-[(1S,2R)-2-(ter-butildifenilsililoximetil)-1-(3-fluorofenil)ciclopropilmetil]-2,4-dimetilpirimidin-5-amina (Prep 53-2)

Ácido acético (1,5 ml) se añadió a una solución en cloroformo (60 ml) del compuesto Prep 53-1 (3,7 g) y el compuesto Prep 52-2 (1,37 g) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, triacetoxiborhidruro de sodio (5,44 g) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 15 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 0 : 10), de modo de obtener el compuesto del título (4,26 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,75 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 1,09–1,13 (m, 1H), 1,11 (s, 9H), 1,54–1,62 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,32 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 3,50 (d, $J=12,8$ Hz, 1H),

3,59 (dd, J=11,6, 10,0 Hz, 1H), 4,16 (dd, J=11,6, 6,0 Hz, 1H), 6,90–6,96 (m, 1H), 7,04–7,08 (m, 1H), 7,13–7,16 (m, 1H), 7,25–7,47 (m, 7H), 7,63–7,69 (m, 4H), 7,79 (s, 1H).

(3) N-[[[(1S,2R)-2-(ter-butildifenilsililoximetil)-1-(3-fluorofenil)ciclopropilmetil]-N,2,4-trimetilpirimidin-5-amina (Prep 53-3)

- 5 Formaldehído (1,59 ml) y triacetoxiborhidruro de sodio (3,71 g) se añadieron a una solución en acetonitrilo (30 ml) del compuesto Prep 53-2 (4,62 g) y la mezcla obtenida luego se agitó durante 1 hora. Después de ello, formaldehído (1,59 ml) y triacetoxiborhidruro de sodio (3,71 g) se añadieron luego a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 30 minutos. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 0 : 10), de modo de obtener el compuesto del título (4,26 g).

MS [M+H]⁺ = 555

(4) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)(metil)amino]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropil]metanol (Prep 53-4)

- 15 Fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 17,5 ml) se añadió gota a gota a una solución en THF (30 ml) del compuesto Prep 53-3 (3,23 g) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1 : 1 a 0 : 10), de modo de obtener el compuesto del título (1,84 g).
- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,80 (t, J=5,2 Hz, 1H), 1,18 (dd, J=9,2, 5,2 Hz, 1H), 1,54–1,64 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,35 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,47 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,60 (dd, J=11,6, 9,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=11,6, 9,2 Hz, 1H), 6,82–6,87 (m, 1H), 6,92–6,96 (m, 1H), 7,01–7,04 (m, 1H), 7,13–7,19 (m, 1H), 8,10 (s, 1H).

(5) [(1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)(metil)amino]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarbaldehído (Prep 53-5)

- 25 Una solución en diclorometano (40 ml) de cloruro de oxalilo (343 μl) se enfrió hasta –78 °C y una solución en diclorometano (10 ml) de dimetilsulfóxido (560 μl) luego se añadió gota a gota. 30 minutos más tarde, una solución en diclorometano (9,6 ml) del compuesto Prep 53-4 (620 mg) se añadió gota a gota a la solución de reacción a –78 °C y la mezcla obtenida luego se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 30 minutos. Después de ello, trietilamina (8,03 ml) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 30 minutos. Después de ello, la temperatura de la solución de reacción se elevó hasta 0 °C y la solución de reacción luego se agitó durante 2 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 2 : 3 a 0 : 10), de modo de obtener el compuesto del título (617 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60–1,67 (m, 1H), 1,78 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,262,32 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,42 (d, J=14,0 Hz, 1H), 3,53 (d, J=14,0 Hz, 1H), 6,91–7,06 (m, 3H), 7,21–7,27 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,74 (d, J=4,0 Hz, 1H).

- 40 (6) Ácido (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)(metil)amino]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (Prep 53-6)

- 2-Metil-2-butenol (1,08 ml), dihidrógeno-fosfato de sodio anhidro (731 mg) y clorito de sodio (367 mg) se añadieron a una solución de acetona-agua (10 ml) del compuesto Prep 53-5 (617 mg) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida luego se agitó durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1 : 4 a acetato de etilo:metanol = 4 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (632 mg).

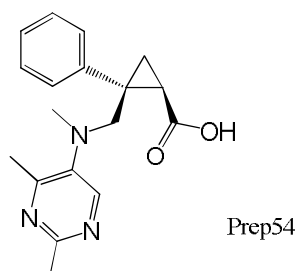
- 50 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60–1,63 (m, 2H), 2,03–2,08 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,56 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,64 (d, J=12,8 Hz, 1H), 6,91–6,97 (m, 1H), 7,04–7,08 (m, 1H), 7,11–7,14 (m, 1H), 7,23–7,29 (m, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo de producción 54

Síntesis de ácido (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)(metil)amino]metil]-2-fenilciclopropanocarboxílico (Prep 54)

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de producción 53.

[Fórmula 58]

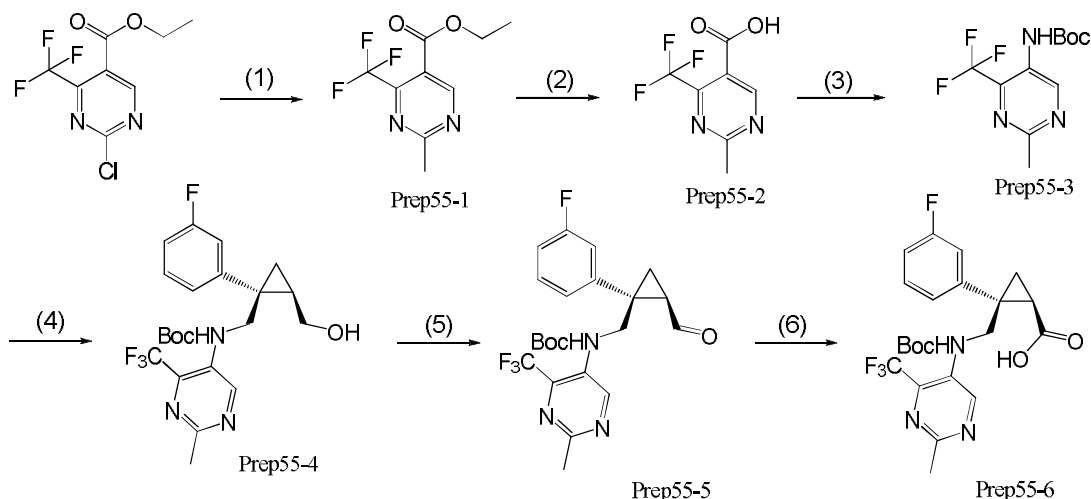


MS [M+H]⁺=312

5 Ejemplo de producción 55

Síntesis de ácido (1S,2R)-2-[(ter-butoxicarbonil)(2-metil-4-trifluorometilpirimidin-5-il)amino]metil-2-(3-fluorofenil)ciclopentancarboxílico (Prep 55-6)

[Fórmula 59]



10

(1) 2-metil-4-trifluorometilpirimidincarboxilato de etilo (Prep 55-1)

2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (9,7 g) se disolvió en THF (100 ml) y, después de ello, trimetilaluminio (38,1 ml, 2 M) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) se añadieron a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante la noche. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico se añadieron gota a gota a la solución de reacción bajo enfriamiento en hielo. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción al mismo tiempo en que el espumado se terminó y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19:1 a 2:1), de modo de obtener el compuesto del título (8,1 g).

MS [M+H]⁺ = 235.

(2) 2-Metil-4-trifluorometilpirimidin-5-carboxilato (Prep 55-2)

Una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (26 ml) se añadió a una solución de THF-etanol (80 ml-20 ml) del compuesto Prep 55-1 (8,1 g) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, la terminación de la reacción se confirmó con LC-MS y luego se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a la solución de reacción para neutralizarla. Posteriormente, la solución de reacción se concentró a presión reducida y THF y etanol luego se destilaron. Una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico se añadió al residuo para ajustar el valor del pH a pH 2 a 3 y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo

con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró a presión reducida, de modo de obtener un compuesto del título crudo (6,2 g).

MS [M+H]⁺ = 207.

(3) (2-metil-4-trifluorometilpirimidin-5-il)carbamato de ter-butilo (Prep 55-3)

- 5 Trietilamina (10,3 ml) y difenilfosforilazida (9,55 ml) se añadieron a una solución de tolueno-ter-butanol (50 ml-50 ml) del compuesto Prep 55-2 (6,2 g). La mezcla obtenida se agitó a 100 °C durante la noche. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió y luego se añadió agua, seguido por concentración al vacío. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió al residuo y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19 : 1 a 3 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (8,0 g).

MS [M+H]⁺ = 278.

(4) {[(1S,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroximetilciclopropil]metil}(2-metil-4-trifluorometilpirimidin-5-il)carbamato de ter-butilo (Prep 55-4)

- 15 Trietilamina (322 µl) y cloruro de metansulfonilo (171 µl) se añadieron a una solución en diclorometano (6,0 ml) del compuesto Prep 49 (500 mg) bajo enfriamiento sobre hielo y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se añadió agua a la mezcla de reacción y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener un producto crudo. Después de ello, carbonato de cesio y el compuesto Prep 55-3 (699 mg) se añadieron a una solución en acetonitrilo (10 ml) del producto crudo y la mezcla obtenida luego se agitó a 80 °C durante la noche. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió y luego se añadió agua. Posteriormente, la separación de líquidos y la extracción se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (5 ml) y luego se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,26 ml) a la solución, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, se añadió agua a la mezcla de reacción y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19 : 1 a 1 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (200 mg).

30 MS [M+Na]⁺ = 478.

(5) {[(1S,2R)-1-(3-fluorofenil)-2-formilciclopropil]metil}(2-metil-4-trifluorometilpirimidin-5-il)carbamato de ter-butilo (Prep 55-5)

- 35 Un reactivo de Dess-Martin se añadió a una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto Prep 55-4 (200 mg) bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora y una solución mixta de una solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla obtenida se agitó hasta volverse transparente. La mezcla de reacción se sometió a la separación de líquidos y la extracción con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 4 : 1 a 1 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (180 mg).

40 MS [M+Na]⁺ = 476.

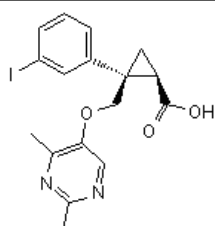
(6) Ácido (1S,2R)-2-[(ter-butoxicarbonil)(2-metil-4-trifluorometilpirimidin-5-il)amino]metil-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxílico (Prep 55-6)

- 45 2-Metil-2-butenol (210 µl), dihidrógeno-fosfato de sodio (57,2 mg) y cloruro de sodio (53,9 mg) se añadieron a un solvente mixto de acetona-agua (4 ml-2 ml) del compuesto Prep 55-5 (180 mg). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, de modo de obtener un producto crudo del compuesto del título (186 mg).

MS [M+Na]⁺ = 492.

- 50 El compuesto de Ejemplo de producción 56 (Prep 56) se produjo de acuerdo con el método de Ejemplo de producción 13. Sin embargo, un alcohol correspondiente a la Prep 13-5 se sintetizó en un diol correspondiente a la Prep 13-2 de acuerdo con el método de Producción Ejemplo 49.

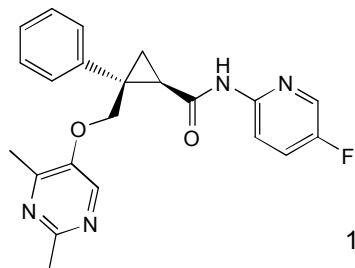
[Tabla 8]

Ejemplo de producción	Fórmula estructural	RMN (400MHz, CDCl ₃) y/o MS
Prep 56		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.52-1.59 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.11 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.89 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H) MS [M+H] ⁺ =425

Ejemplo 1

Síntesis de (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (1)

5 [Fórmula 60]



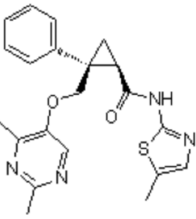
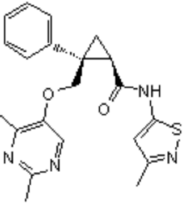
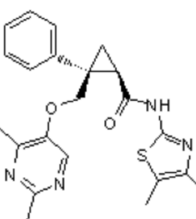
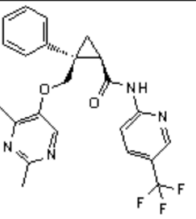
El ácido carboxílico Prep 13-7 (639 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml) y, después de ello, cloruro de oxalilo (367 µl) y DMF (una cantidad catalítica) se añadieron a la solución. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un cloruro de ácido crudo. Posteriormente, diisopropiletilamina (848 µl) se añadió a una solución en THF (10,0 ml) de 2-amino-5-fluoropiridina (360 mg) y la temperatura de la mezcla obtenida luego se calentó hasta 60 °C. Una solución en THF (5,0 ml) del cloruro de ácido crudo se añadió gota a gota a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y luego se distribuyó al acetato de etilo y agua, de modo de separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19 : 1 a 3 : 2). A continuación, se añadió éter dietílico al compuesto diana obtenido. El sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó, de modo de obtener el compuesto del título (418 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60-1,64 (m, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Hz, 1H), 2,12 (brt, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,26-7,47 (m, 6H), 7,96 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 8,33 (brs, 1H).

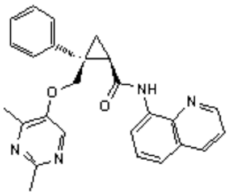
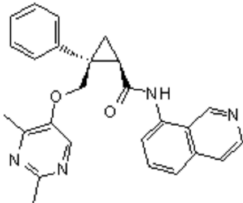
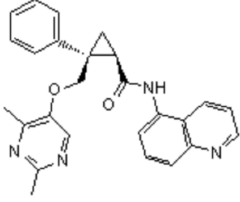
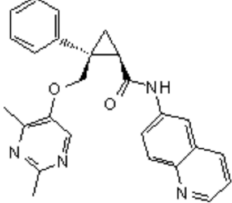
MS [M+H]⁺ = 393

* Los compuestos de los Ejemplos o Ejemplos de Referencia 2 a 45 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 13-7 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

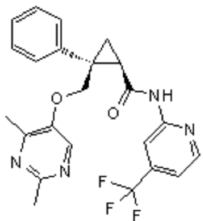
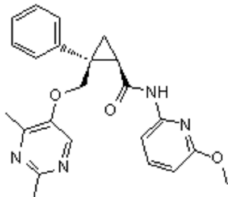
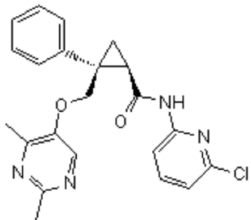
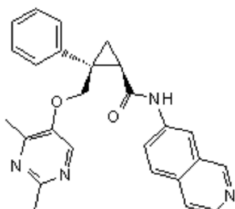
[Tabla 9]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
Ejemplo de Referencia 2		¹ H-NMR δ (ppm): 1.78 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.01 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (brt, 1H), 2.57 (s, 3H), 4.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.46 (brs, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 2H), 8.02 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =395
Ejemplo de Referencia 3		¹ H-NMR δ (ppm): 1.72 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.98 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.43 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.91 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =395
Ejemplo de Referencia 4		¹ H-NMR δ (ppm): 1.66 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.94 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.09 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.15 (brs, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.40 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.97 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =409
5		¹ H-NMR δ (ppm): 1.67 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.94 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.88 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.41 (brs, 1H), 8.54-8.55 (m, 1H). MS [M+H] ⁺ =443

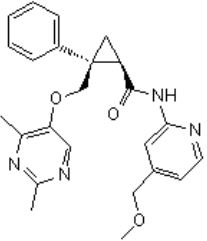
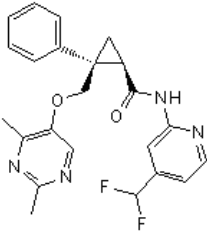
[Tabla 10]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
Ejemplo de Referencia 6		¹ H-NMR (δ (ppm)): 1.66 (dd, J=5.0, 8.2 Hz, 1H), 1.97 (dd, J=5.0, 5.8 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.40 (dd, J=5.8, 8.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 8.18 (dd, J=1.8, 8.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, J=2.6, 6.2 Hz, 1H), 8.84 (dd, J=1.8, 4.2 Hz, 1H), 10.21 (brs, 1H). MS [M+Na] ⁺ =447
Ejemplo de Referencia 7		MS [M+H] ⁺ =425
Ejemplo de Referencia 8		¹ H-NMR (δ (ppm)): 1.67 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.96 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 4H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.54 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H), 8.02-8.08 (m, 3H), 8.27 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.83 (dd, J=1.8, 4.0 Hz, 1H). MS [M+Na] ⁺ =447
Ejemplo de Referencia 9		MS [M+H] ⁺ =425

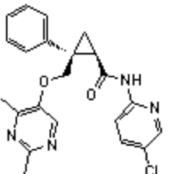
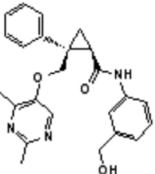
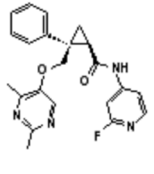
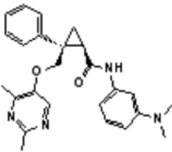
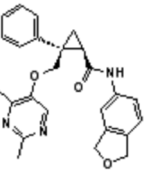
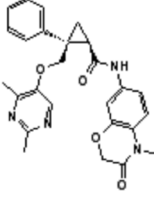
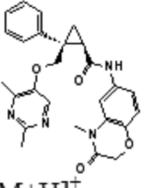
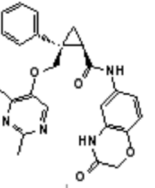
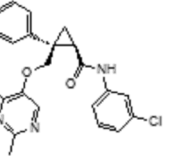
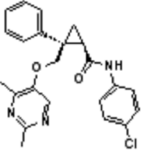
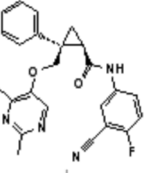
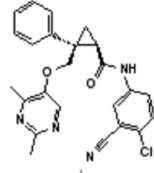
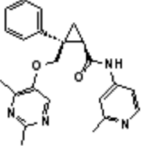
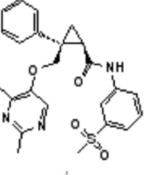
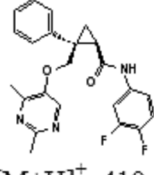
[Tabla 11]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
10		¹ H-NMR δ (ppm): 1.66 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.42 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 4H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.43-8.44 (m, 2H).
11		¹ H-NMR δ (ppm): 1.63 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.43 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.46-7.56 (m, 4H), 7.98-8.00 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =405
12		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=5.2, 8.0 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.09 (brt, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.38 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.62 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.25 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =409
Ejemplo de Referencia 13		¹ H-NMR δ (ppm): 1.65 (t, J=6.0 Hz, 1H), 1.95 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2.16 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.50 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.58 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.27 (brs, 1H), 8.45 (d, J=5.8 Hz, 1H), 9.14 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =425

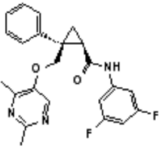
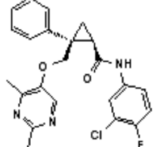
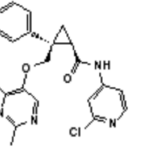
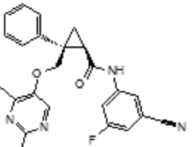
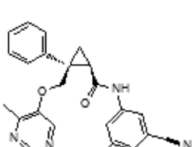
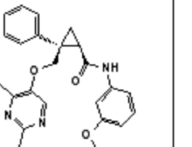
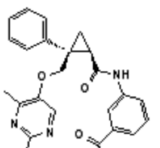
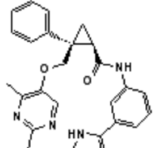
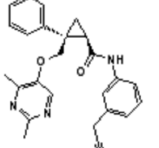
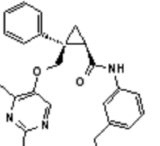
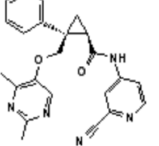
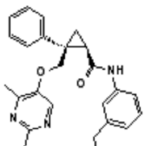
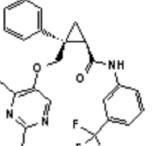
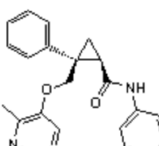
[Tabla 12]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
14		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=5.2, 8.0 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.41-4.43 (m, 3H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 8.22 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.48 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =419
15		¹ H-NMR δ (ppm): 1.64 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.56 (t, J=56.0 Hz, 1H), 7.18-7.39 (m, 4H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H). MS [M+H] ⁺ =425

[Tabla 13]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
16	 MS [M+H] ⁺ = 409	17	 MS [M+H] ⁺ = 404	18	 MS [M+H] ⁺ = 393
Ejemplo de Referencia 19	 MS [M+H] ⁺ = 417	Ejemplo de Referencia 20	 MS [M+H] ⁺ = 416	Ejemplo de Referencia 21	 MS [M+H] ⁺ = 459
Ejemplo de Referencia 22	 MS [M+H] ⁺ = 459	Ejemplo de Referencia 23	 MS [M+H] ⁺ = 445	24	 MS [M+H] ⁺ = 408
25	 MS [M+H] ⁺ = 408	26	 MS [M+H] ⁺ = 417	27	 MS [M+H] ⁺ = 433
28	 MS [M+H] ⁺ =389	Ejemplo de Referencia 29	 MS [M+H] ⁺ =452	30	 MS [M+H] ⁺ =410

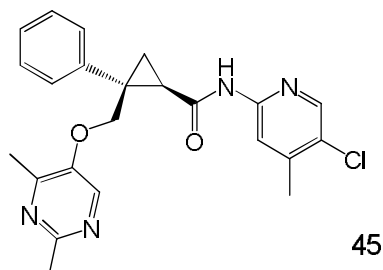
[Tabla 14]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
31	 MS [M+H] ⁺ = 410	32	 MS [M+H] ⁺ = 426	33	 MS [M+H] ⁺ = 409
34	 MS [M+H] ⁺ = 417	35	 MS [M+H] ⁺ = 433	36	 MS [M+H] ⁺ = 404
Ejemplo de Referencia 37	 MS [M+H] ⁺ = 416	Ejemplo de Referencia 38	 MS [M+H] ⁺ = 441	39	 MS [M+H] ⁺ = 413
Ejemplo de Referencia 40	 MS [M+H] ⁺ = 418	41	 MS [M+H] ⁺ = 400	42	 MS [M+H] ⁺ = 418
43	 MS [M+H] ⁺ = 442	44	 MS [M+H] ⁺ = 443		

Ejemplo 45

Síntesis de (1R,2S)-N-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropanocarboxamida (45)

[Fórmula 61]



45

- 5 El ácido carboxílico Prep 13-7 (500 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml) y cloruro de oxalilo (288 μ l) y DMF (varias gotitas) luego se añadieron a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida, de modo de obtener un cloruro de ácido crudo. Después de ello, N,N-diisopropiletilamina (664 μ l) se añadió a una solución en 1,4-dioxano (4,5 ml) de 2-amino-5-cloro-4-metilpiridina (359 mg) y la temperatura de la mezcla obtenida luego se calentó hasta 125 °C. Una solución en 1,4-dioxano (3 ml) del cloruro de ácido crudo se añadió gota a gota a la solución de reacción y mientras se mantenía la temperatura, la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución de reacción luego se agitó durante 12 horas. Después de ello, varias gotitas de agua se añadieron a la solución de reacción, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo). El producto obtenido se lavó con éter y luego se secó, de modo de obtener el compuesto del título (95,5 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,54–1,68 (m, 1H), 1,90 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 2,07–2,16 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,40 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,20–7,50 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423$

- 20 * Los compuestos de Ejemplos o Ejemplos de Referencia 46 a 50 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 13-7 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 45. La purificación se llevó a cabo usando LC-MS.

[Tabla 15]

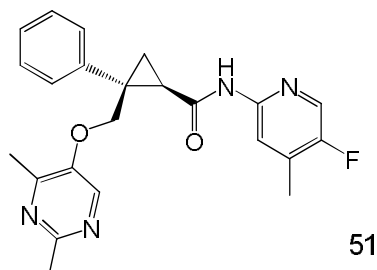
Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
46	 MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400$	47	 MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389$	Ejemplo de Referencia 48	 MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406$
49	 MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409$	50	 MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405$		

25

Ejemplo 51

Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (51)

[Fórmula 62]



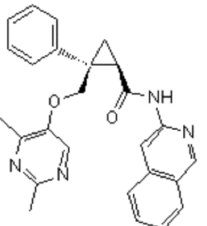
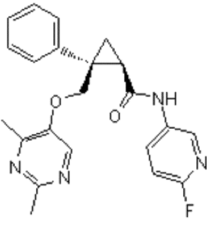
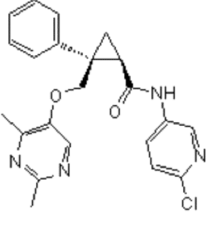
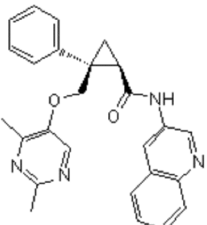
- 5 El ácido carboxílico Prep 13-7 (2,86 g) se disolvió en DMF (57 ml) y 2-amino-5-fluoro-4-picolina (1,45 g) y N,N-diisopropiletilamina (2 ml) luego se añadieron a esta solución. Después de ello, HATU (4,38 g) se añadió a la solución mixta bajo enfriamiento en hielo. La solución mixta se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, la 2-amino-5-fluoro-4-picolina (242 mg) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 15 horas. Después de ello, 2-amino-5-fluoro-4-picolina (300 mg) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 24,5 horas. Posteriormente, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo). El compuesto diana obtenido se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y hexano (24 ml) a 60 °C y mientras se enfrió gradualmente, la mezcla obtenida a temperatura ambiente, se dejó durante la noche. Después de ello, el sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó, de modo de obtener el compuesto del título (2,4 g).

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,56–1,66 (m, 1H), 1,90 (t, J=4,8 Hz, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,24–2,30 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,20–7,54 (m, 5H), 7,90–8,04 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

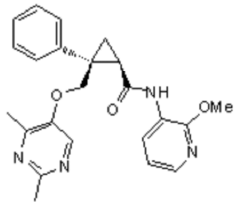
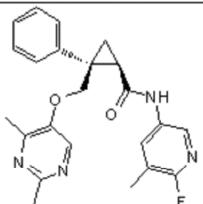
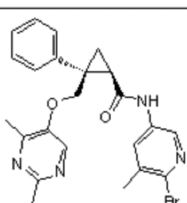
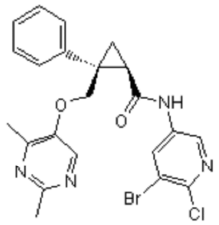
MS [M+H]⁺ = 407

* Los compuestos de Ejemplos o Ejemplos de Referencia 52 a 72 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 13-7 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

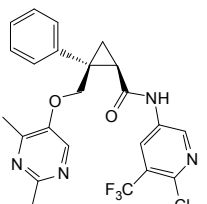
[Tabla 16]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
Ejemplo de Referencia 52		¹ H-NMR δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.95 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.25-7.70 (m, 6H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.5-7.81 (m, 1H), 7.82-7.94 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 8.89-8.04 (brs, 1H).
53		¹ H-NMR δ(ppm): 1.64 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.93 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H).
54		¹ H-NMR δ (ppm): 1.64 (dd, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.34 (d, J=2.8 Hz, 1H).
Ejemplo de Referencia 55		¹ H-NMR δ (ppm): 1.67 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.96 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.19 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.17 (brs, 1H), 8.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.0 Hz, 1H).

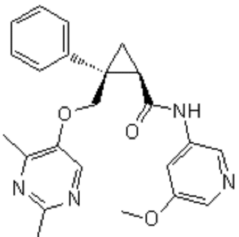
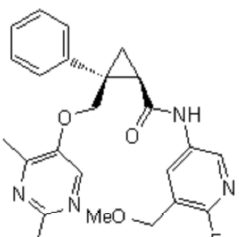
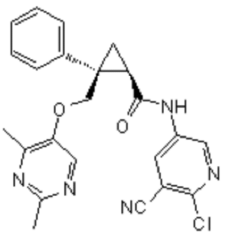
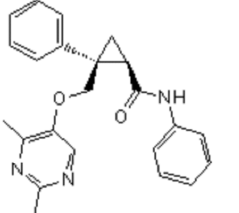
[Tabla 17-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
56		¹ H-NMR δ (ppm): 1.63 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.15 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.46 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 8.43 (d, J=7.6 Hz, 1H).
57		¹ H-NMR δ (ppm): 1.65 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H).
58		¹ H-NMR δ (ppm): 1.64 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.93-8.00 (m, 3H), 8.14 (d, J=2.8 Hz, 1H).
59		¹ H-NMR δ (ppm): 1.66 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J=2.4 Hz, 1H).

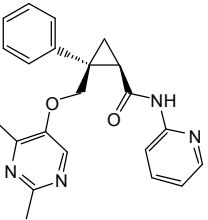
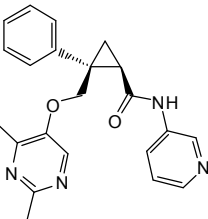
[Tabla 17-2]

60		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.68 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.93 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 8.46 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).
----	---	---

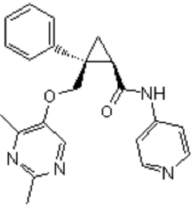
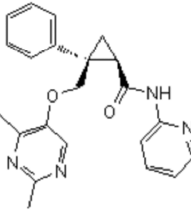
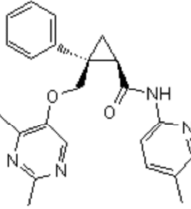
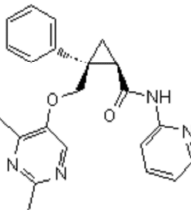
[Tabla 18-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl_3) y/o MS
61		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.64 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.85 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.04-8.07 (m, 3H).
62		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.65 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.65 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).
63		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.70 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.94 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.45 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.93 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.52 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).
64		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.60 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.47 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.43-7.46 (m, 4H), 7.58 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=374$

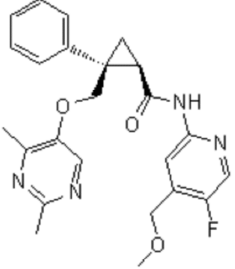
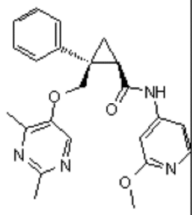
[Tabla 18-2]

65		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.62 (dd, $J=5.2, 8.0$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.15 (brt, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.43 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (brd, 1H), 8.20 (brs, 1H), 8.81-8.93 (m, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=375$
66		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.62 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.21-7.43 (m, 6H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (brd, 1H), 8.22-8.45 (m, 2H), 8.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=375$.

[Tabla 19]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl_3) y/o MS
67		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.62-1.65 (m, 1H), 1.92 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 7H), 8.00 (s, 1H), 8.46 (brs, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=375$
68		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.63 (dd, $J=5.2, 8.0$ Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.11 (brt, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.39 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=2.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.74 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (brd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=393$
69		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.60 (dd, $J=5.2, 8.0$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.11 (brt, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.40 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.94 (brd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.08 (q, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.27 (brs, 1H).
70		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.60 (dd, $J=5.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.13 (brt, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.40 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.55 (brt, 1H), 7.86 (brd, 1H), 7.96 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=389$

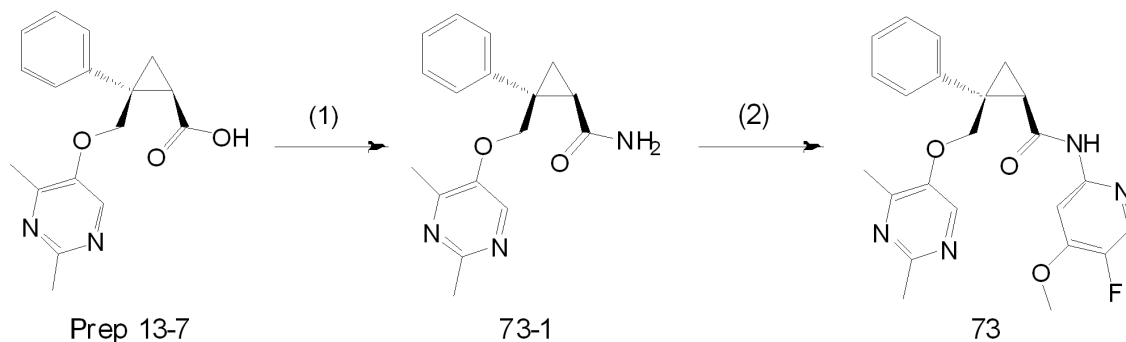
[Tabla 20]

Ejemplo :	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
71		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=5.2, 8.0 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=5.2, 8.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.45-4.54 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.17-8.18 (m, 1H), 8.25 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =437
72		MS [M+H] ⁺ =405

Ejemplo 73

5 Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (73-2)

[Fórmula 63]



(1) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]]-2-fenilciclopropancarboxamida (73-1)

10 N,N-diisopropiletilamina se añadió a una solución en DMF (15 ml) de ácido carboxílico Prep 13-7 (1,0 g), HOBt (679 mg), WSC (963 mg) y cloruro de amonio (358 mg) a temperatura ambiente y la mezcla obtenida luego se agitó durante 7 días. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por

15 cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 1 : 4). El producto crudo obtenido se disolvió en acetato de etilo y n-hexano luego se añadió a la solución. El sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó, de modo de obtener compuesto 74-1 (606 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1H), 1,79 (dd, J=6,0, 4,8 Hz, 1H), 1,99 (dd, J=8,4, 6,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,40 (brs, 1H), 5,77 (brs, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,98 (s, 1H).

20 MS [M+H]⁺ = 298

(2) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (73-2)

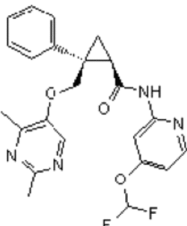
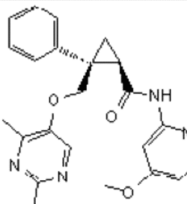
La temperatura de una solución en 1,4-dioxano (20 ml) del compuesto 73-1 (300 mg), la 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina (245 mg) obtenida en el Ejemplo de producción 9-(1), xantphos (351 mg), trifosfato de potasio (429 mg) y Pd2DBA3 (185 mg) se calentó hasta 95 °C y la solución luego se agitó durante 26 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 7 : 3, a acetato de etilo) y luego por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 4 : 1 a 2 : 3). El producto crudo obtenido se disolvió en cloroformo y n-hexano luego se añadió a la solución. El sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó, de modo de obtener un compuesto del título (304 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,63 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,11 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,82 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (brs, 1H).

MS [M+Na]⁺ = 445

* Los compuestos de Ejemplos 74 y 75 se sintetizaron a partir de la amida de ácido carboxílico obtenida en el Ejemplo 73-(1) por medio del mismo método que el del Ejemplo 73-(2).

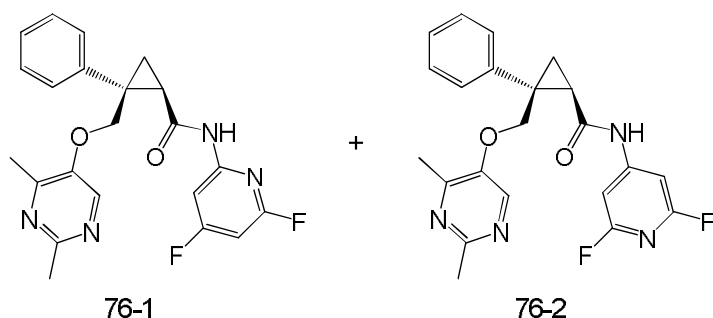
[Tabla 21]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
Ejemplo de Referencia 74		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.67 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.53 (t, J=72.6 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.79 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0 Hz, 1H). MS [M+H] ⁺ =441
Ejemplo de Referencia 75		MS [M+H] ⁺ =406

Ejemplo 76

Síntesis de (1R,2S)-N-(4,6-difluoropiridin-2-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida (76-1) y (1R,2S)-N-(2,6-difluoropiridin-4-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida (76-2)

[Fórmula 64]



Hidruro de sodio (60%, 26,9 mg) se añadió a una solución en NMP (5 ml) del compuesto 73-1 (100 mg) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de ello, 2,4,6-trifluoropiridina (89,4 mg) se añadió a la solución de reacción. La temperatura de la solución de reacción se calentó hasta 100 °C y luego se agitó durante 4 días. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 4 : 1 a 1 : 9), de modo de obtener el compuesto del título 76-1 (11,1 mg) y compuesto 76-2 (23,4 mg).

76-1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,64 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,09 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,37 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,39 (dt, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,28–7,39 (m, 3H), 7,43–7,46 (m, 2H), 7,74 (dd, J=10,0, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,21 (brs, 1H).

MS [M+H]⁺ = 411

76-2

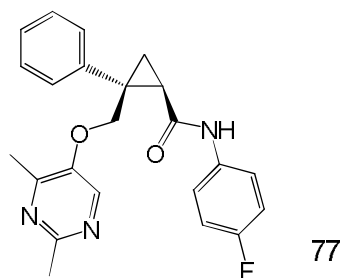
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,70 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,94 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,42 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,31–7,39 (m, 3H), 7,42–7,45 (m, 2H), 7,86 (brs, 1H), 7,98 (s, 1H).

MS [M+H]⁺ = 411

Ejemplo 77

Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(4-fluorofenil)-2-fenilciclopropanocarboxamida (77)

[Fórmula 65]



El ácido carboxílico Prep 13-7 (30 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 ml) y 4-fluoroanilina (33,7 mg), N,N-diisopropiletilamina (176 µl) y HOBt (40,9 mg) luego se añadieron a la solución obtenida. A continuación, WSC (58,1 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla obtenida se agitó durante 21 horas. Después de ello, la solución de reacción se separó por purificación usando LC-MS (Waters, columna: CAPCELL PAK, C18, ACR, S-5, 20 mm I.D. × 50 mm, AGEE01114, fase móvil: metanol-agua-TFA), de modo de obtener el compuesto del título (10,34 mg).

MS [M+H]⁺ = 392

* Los compuestos de Ejemplos 78 a 80 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 13-7 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 77. La purificación se llevó a cabo por LC-MS.

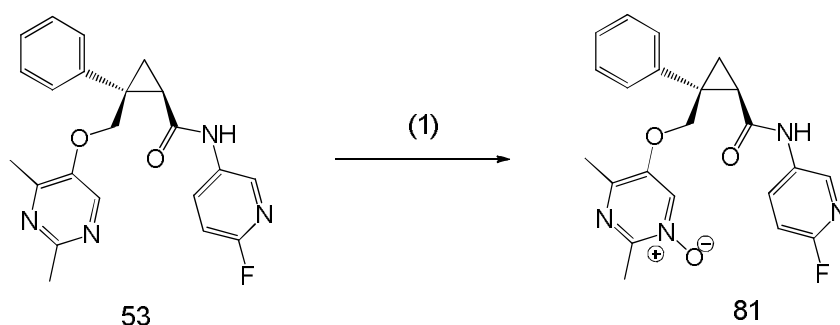
[Tabla 22]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
78	 MS [M+H] ⁺ =392	79	 MS [M+H] ⁺ =392	80	 MS [M+H] ⁺ =399

Ejemplo 81

5 Síntesis de (1R,2S)-2-[(2,4-dimetil-1-oxopirimidin-5-il)oximetil]-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (81)

[Fórmula 66]



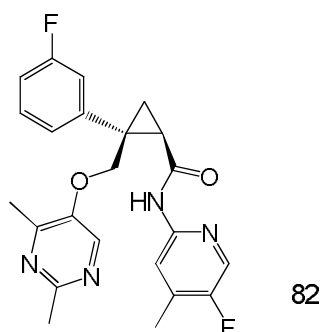
10 El compuesto 53 (40 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (26,4 mg) luego se añadió a la solución. La mezcla obtenida se agitó durante 18 horas. Después de ello, carbonato de potasio (50 mg) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 1 hora. Después de completar la filtración, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 3 : 1 a 0 : 1 y luego, acetato de etilo : metanol = 8 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (25,0 mg).

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,62 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,86 (t, J=5,2 Hz, 1H), 2,23 (dd, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,38 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,42 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,18–8,22 (m, 2H), 8,62 (brs, 1H).

Ejemplo 82

20 Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (82)

[Fórmula 67]



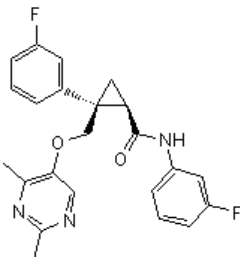
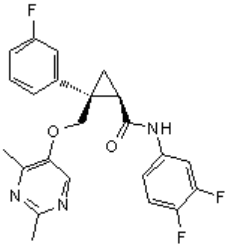
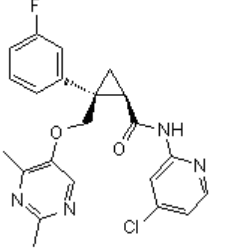
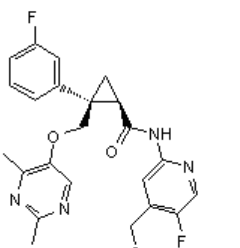
N,N-diisopropiletilamina (278 μ l) y HATU (604 mg) se añadieron a una solución en DMF (9,7 ml) del ácido carboxílico Prep 14-6 (388 mg) y 2-amino-5-fluoro-4-picolina (154 mg), mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo =9:1 a 2:3). Un sólido se precipitó con THF-heptano y luego se recolectó por filtración, de modo de obtener el compuesto del título (289 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,55–1,65 (m, 1H), 1,91 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 2,05–2,13 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,41 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,97–7,04 (m, 1H), 7,14–7,20 (m, 1H), 7,22–7,28 (m, 1H), 7,33 (td, $J=8,0, 5,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,24 (brs, 1H).

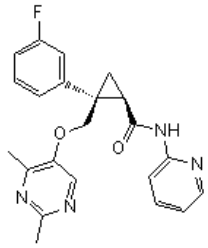
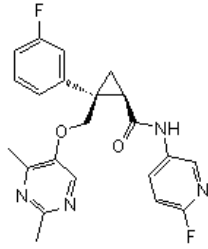
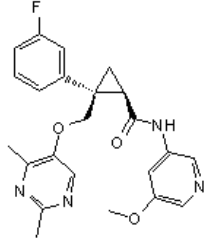
MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 447$

* Los compuestos de Ejemplos 83 a 93 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 14-6 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 82.

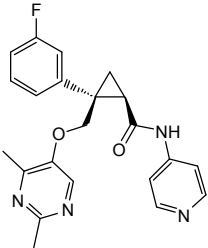
[Tabla 23]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl_3) y/o MS
83		$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.62 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 7.64 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410$
84		$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.63 (dd, $J=5.6, 8.2$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J=5.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.98-7.36 (m, 6H), 7.49-7.54 (m, 2H), 8.01 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428$
85		$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.63 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.93 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.40 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.16 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.42 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427$
86		$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.62 (dd, $J=5.2, 8.0$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.09-2.13 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.45-4.54 (m, 3H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.16-8.17 (m, 1H), 8.26 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455$

[Tabla 24–1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
87		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.33 (td, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.06 (brd, J=8.4 Hz, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.56 (brs, 1H).
88		¹ H-NMR δ (ppm): 1.66 (dd, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.4 Hz, 1H), 2.09 (dd, J=8.4, 5.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.50 (dd, J=19.8, 9.4 Hz, 2H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.14-7.37 (m, 3H), 7.65 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =411
89		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=7.8, 5.4 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.4 Hz, 1H), 2.14 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.47 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.31 (td, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.08 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.33 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =423

[Tabla 24–2]

90		¹ H-NMR δ (ppm): 1.64 (dd, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.94 (t, J=5.8 Hz, 1H), 2.13 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.44 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.44-8.49 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =393
----	---	---

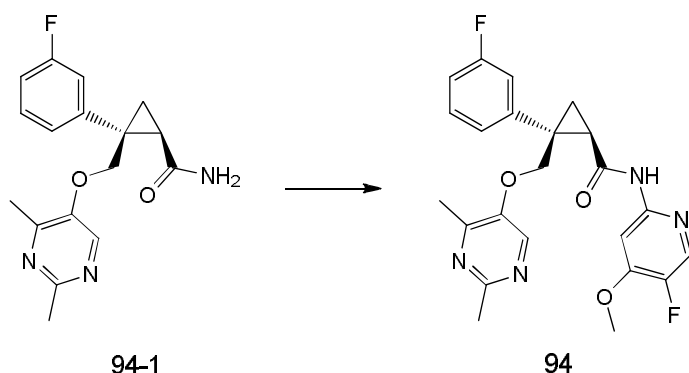
[Tabla 25]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
91		¹ H-NMR δ (ppm): 1.63 (dd, J=8.2, 5.4 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.4 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.32 (td, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.90-8.04 (m, 4H). MS [M+H] ⁺ =425
92		¹ H-NMR δ (ppm): 1.55-1.70 (m, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.05 (dd, J=7.8, 6.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.94-7.04 (m, 3H), 7.17 (dt, J=10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.56 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =410
93		¹ H-NMR δ (ppm): 1.55-1.69 (m, 1H), 1.92 (t, J=5.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 4H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.56 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =392

Ejemplo 94

5 Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (94)

[Fórmula 68]



10 Una solución de carboxamida 94-1 (150 mg) preparada a partir del ácido carboxílico Prep 14-6 de acuerdo con el método de Ejemplo 73-(1), 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina (Prep 9-1; 115 mg), xantphos (165 mg), trifosfato de potasio (202 mg) y Pd2DBA3 (87,2 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró por celite. El filtrado se concentró a presión

reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 7 : 3 a acetato de etilo) y cromatografía en NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 4 : 1 a 2 : 3). El producto crudo obtenido se disolvió en cloroformo, seguido por adición de n-hexano. El sólido precipitado se obtuvo por filtración y se secó para obtener el producto del compuesto del título (82,9 mg).

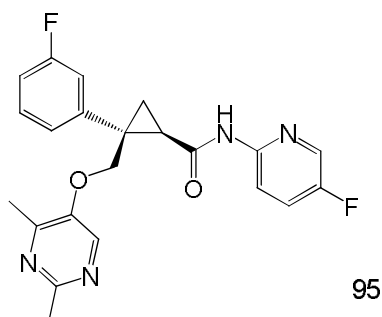
- 5 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,63 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,91 (t, J=5,6Hz, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,6Hz, 1H), 6,99–7,03 (m, 1H), 7,16–7,26 (m, 2H), 7,31–7,36 (m, 1H), 7,80 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,8Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,28 (brs, 1H).

MS[M+Na]⁺=463

10 Ejemplo 95

Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (95)

[Fórmula 69]



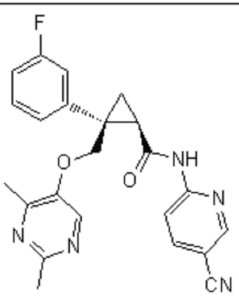
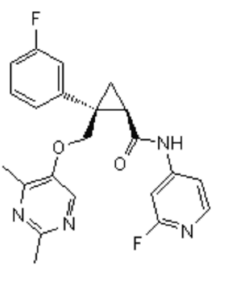
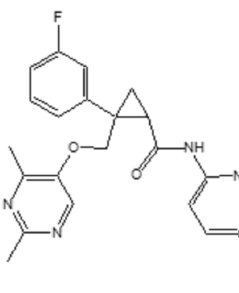
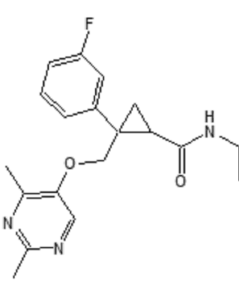
- 15 El ácido carboxílico Prep 14–6 (226 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml) y cloruro de oxalilo (122 μl) y DMF (varias gotitas) luego se añadieron a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida, de modo de obtener un cloruro de ácido crudo. N,N-diisopropiletilamina (283 μl) se añadió a una solución en THF (10 ml) de 2-amino-5-fluoropiridina (96,1 mg) y la temperatura de la solución luego se calentó hasta 60 °C. Una solución en THF del cloruro de ácido crudo se añadió gota a gota a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución de reacción luego se agitó durante 1 hora. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y luego se dividió en acetato de etilo y agua, de modo de separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 2 : 1) y luego se añadió éter dietílico al compuesto diana obtenido. El sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó, de modo de obtener el compuesto del título (130 mg).

- 30 ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO) δ (ppm): 1,46–1,50 (m, 1H), 1,68 (t, J=6,0 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,59–2,63 (m, 1H), 4,27 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,06–7,11 (m, 1H), 7,37–7,44 (m, 3H), 7,60–7,65 (m, 1H), 7,85–7,89 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30 (d, J=3,2 Hz, 1H), 11,20 (brs, 1H)

MS [M+H]⁺=411

* Los compuestos de Ejemplos 96 a 99 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 14–6 o una de sus formas racémicas con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 95.

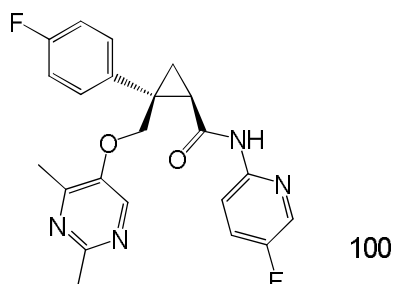
[Tabla 26]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl_3) y/o MS
96		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.68 (dd, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.95 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.02 (tdd, $J=8.0, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J=10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (dt, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.56 (dd, $J=2.4, 0.8$ Hz, 1H).
97		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.69 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 1.95 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J=7.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.78 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d, $J=5.2$ Hz, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=411$
98		MS $[\text{M}+\text{H}]^+=428$
99		MS $[\text{M}+\text{H}]^+=393$

Ejemplo 100

5 Síntesis de (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (100)

[Fórmula 70]



El ácido carboxílico Prep 15-5 (200 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml) y cloruro de oxalilo (108 μ l) y DMF (varias gotitas) luego se añadieron a la solución obtenida. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida, de modo de obtener un cloruro de ácido crudo. N,N-diisopropiletilamina (250 μ l) se añadió a una solución en THF (10 ml) de 2-amino-5-fluoropiridina (85 mg) y la temperatura de la solución luego se calentó hasta 60 °C. Una solución en THF del cloruro de ácido crudo se añadió gota a gota a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se agitó durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura. Después de ello, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución de reacción luego se agitó durante 1 hora. Después de ello, la solución de reacción se concentró a presión reducida y luego se dividió en acetato de etilo y agua, de modo de separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 2 : 1) y luego se añadió éter dietílico al compuesto diana obtenido. El sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó, de modo de obtener el compuesto del título (102 mg).

¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO) δ (ppm): 1,43–1,45 (m, 1H), 1,66 (t, J=4,4 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55–2,58 (m, 1H), 4,26 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,15–7,20 (m, 2H), 7,57–7,65 (m, 3H), 7,86–7,89 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (d, J=3,2 Hz, 1H), 11,18 (brs, 1H)

MS [M+H]⁺=411

* Los compuestos de Ejemplos 101 a 103 se sintetizaron por medio del mismo método que el del Ejemplo 100, usando ácido 2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxílico, que se puede sintetizar usando epiclorhidrina racémica en el Ejemplo de producción 15. La purificación se purificó por LC-MS.

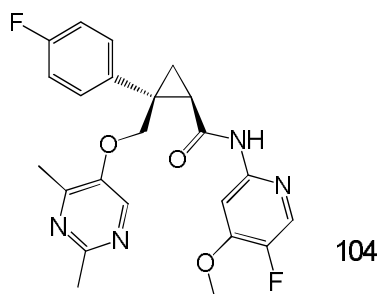
[Tabla 27]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
101	 MS[M+H] ⁺ =418	102	 MS[M+H] ⁺ =427	103	 MS[M+H] ⁺ =393

Ejemplo 104

Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (104)

[Fórmula 71]



Una solución de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (150 mg) que se sintetizó por el mismo método que Prep73-1, 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina (Prep 9-1; 115 mg), xantphos (165 mg), trifosfato de potasio (202 mg) y Pd2DBA3 (87,2 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró por celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por gel de sílice cromatografía (n-heptano : acetato de etilo = 7 : 3 a acetato de etilo). El producto crudo obtenido se disolvió en cloroformo, seguido por adición de n-hexano. El sólido precipitado se obtuvo por filtración y se secó para obtener el producto del compuesto del título (35,6 mg).

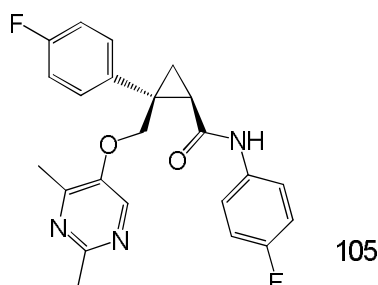
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,89 (t, J=5,2Hz, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,4Hz, 1H), 4,46 (d, J=9,4Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,81 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,97-7,98 (m, 2H), 8,24 (brs, 1H).

MS[M+H]⁺=441

Ejemplo 105

Síntesis de (1R,2S)-N,2-bis(4-fluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N,2-bis(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (105)

[Fórmula 72]

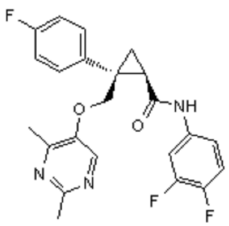
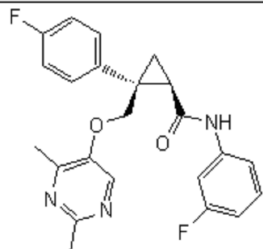
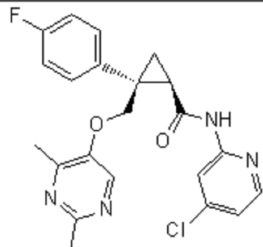
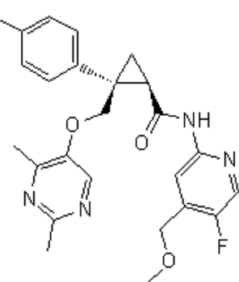


El ácido carboxílico Prep 15-5 (33 mg) se disolvió en DMF (2 ml) y 4-fluoroanilina (15 mg), N,N-diisopropiletilamina (23,5 ul) y HATU (51,3 mg) luego se añadieron a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9:1 a 2:3), de modo de obtener el compuesto del título (22,1 mg).

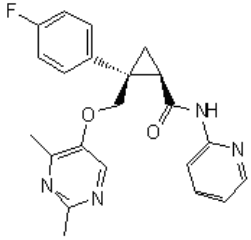
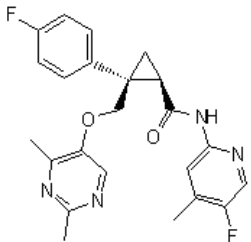
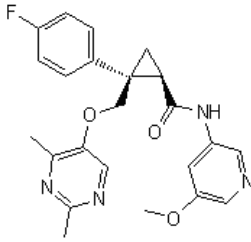
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,62 (m, 1H), 1,89 (t, J=5,4 Hz, 1H), 2,01 (dd, J=8,2, 5,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,47 (dd, J=12,4, 9,6 Hz, 2H), 6,97-7,08 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,50 (brs, 1H), 7,99 (s, 1H).

* Los compuestos de Ejemplos 106 a 112 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 15-5 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 105.

[Tabla 28-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
106		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (dd, $J=8.0$, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J=8.0$, 6.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.01-7.12 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H).
107		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (dd, $J=8.0$, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J=8.6$, 6.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.76-6.84 (m, 1H), 7.01-7.12 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.99 (s, 1H).
108		MS $[\text{M}+\text{H}]^+=428$
109		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59 (dd, $J=5.6$, 8.0 Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J=5.6$, 8.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.40 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.18 (brd, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.26 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=455$

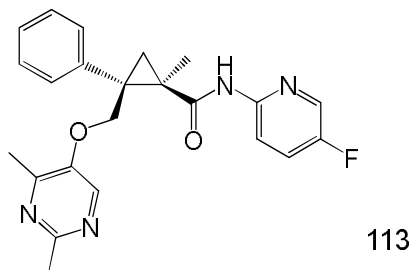
[Tabla 28-2]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
110		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.58 (dd, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.4 Hz, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.40 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.66 (td, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.05 (brd, J=10.4 Hz, 1H), 8.26 (dq, J=4.4, 0.8 Hz, 1H), 8.41 (brs, 1H)
111		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.58 (dd, J=7.6, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.40 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.94 (brd, J=6.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H)
112		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.62 (dd, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.47 (dd, J=13.6, 9.6 Hz, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.86 (brs, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.03-8.11 (m, 2H).

Ejemplo 113

- 5 Síntesis de (1R, 2R)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-2-fenilciclopropancarboxamida (113)

[Fórmula 73]



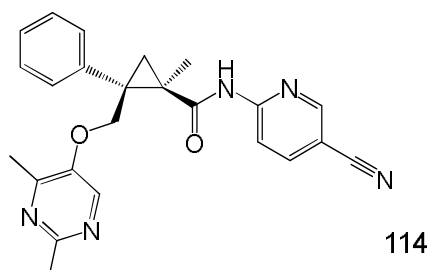
- 10 Cloruro de oxalilo (22,8 ul) se añadió a una solución en diclorometano (1,5 ml) del ácido carboxílico Prep 20-6 (41,5 mg), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la solución de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml). A continuación, una solución en diclorometano (1 ml) de 2-amino-5-fluoropiridina (22,3 mg) y N,N-diisopropiletilamina (69,4 ul) se añadieron a la solución obtenida, mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de ello, se
- 15 añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (8,0 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (s, 3H), 1,34 (d, J=5,6 Hz, 1H), 2,08 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,29 (dd, J=15,6, 9,6 Hz, 2H), 7,28–7,42 (m, 4H), 7,42–7,48 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,07–8,13 (m, 2H), 8,32 (brs, 1H).

Ejemplo 114

- 5 Síntesis de (1R,2R)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-1-metil-2-fenilciclopropancarboxamida (114)

[Fórmula 74]



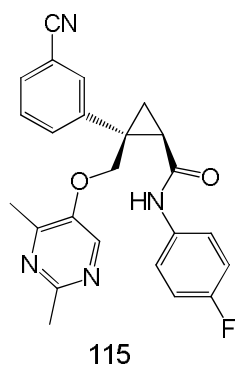
- 10 Cloruro de oxalilo (24,7 ul) se añadió a una solución en diclorometano (1,5 ml) del ácido carboxílico Prep 20-6 (45 mg), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la solución de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y, después de ello, una solución en THF (1 ml) de 2-amino-5-cianopiridina (22,3 mg) y N,N-diisopropiletilamina (75,3 ul) se añadieron a la solución, mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 1:0 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (28,2 mg).

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (s, 3H), 1,38 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,12 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,25 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,32 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,30–7,42 (m, 3H), 7,43–7,48 (m, 2H), 7,85–7,91 (m, 2H), 8,23 (dd, J=8,6, 1,0 Hz, 1H), 8,50 (brs, 1H), 8,53–8,56 (m, 1H).

Ejemplo 115

Síntesis de (1R,2S)-2-(3-cianofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (115)

- 25 [Fórmula 75]



- 30 N,N-diisopropiletilamina (28,5 ul) y HATU (62,2 mg) se añadieron a una solución en DMF (1 ml) del ácido carboxílico Prep 18-4 (40 mg) y 4-fluoroanilina (18,2 mg), mientras la solución se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9:1 a 2:3). Posteriormente, el producto resultante se sometió a resolución quiral usando HPLC (columna Daicel Chiral pak IA, n-hexano : etanol 30%), de modo de obtener el compuesto del título (13,1 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,96 (t, J=5,4 Hz, 1H), 2,08 (dd, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,96–7,04 (m, 2H), 7,40–7,46 (m, 2H), 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,61 (brd, J=7,6 Hz, 1H), 7,72 (brd, J=7,6 Hz, 1H), 7,84 (brd, J=8,0 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H).

* Los compuestos de Ejemplos 116 y 117 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 18-4 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 115.

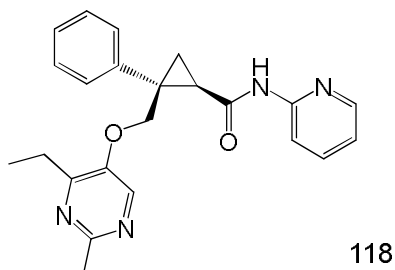
[Tabla 29]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR
116		¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60–1,70 (m, 1H), 1,97 (t, J=5,5Hz, 1H), 2,08–2,16 (m, 1H), 2,21 (s,3H), 2,57 (s,3H), 4,47 (dd, J=17,2, 9,8Hz, 2H), 7,37–7,44 (m, 1H), 7,50 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,62 (dt, J=7,8, 1,6Hz, 1H), 7,71–7,75 (m, 1H), 7,78 (brs, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,04–8,11 (m, 1H), 8,13 (d, J=3,1Hz, 1H), 8,43 (brs, 1H).
117		¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60–1,70 (m, 1H), 1,96 (t, J=7,4Hz, 1H), 2,07–2,15 (m, 1H), 2,22 (s,3H), 2,28 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,2Hz, 1H), 4,49 (d, J=10,0Hz, 1H), 7,50 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,62 (dt, J=8,0,1,2Hz, 1H), 7,73 (dt, J=7,6, 1,6Hz, 1H), 7,77 (brs, 1H), 7,93 (brd, J=4,8Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,01 (brs, 1H), 8,36 (brs, 1H).

Ejemplo 118

- 10 Síntesis de (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenil-N-(piridin-2-il) ciclopropancarboxamida (118)

[Fórmula 76]

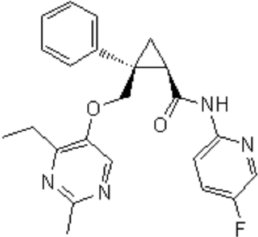
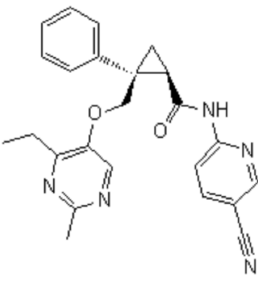
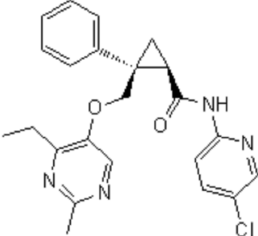


- 15 N,N-diisopropiletilamina (21,4 ul) y HATU (46,8 mg) se añadieron a una solución en DMF (0,75 ml) del ácido carboxílico Prep 19-3 (30 mg) y 2-aminopiridina (8,9 mg), mientras la solución se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo =9:1 a 2:3), de modo de obtener el compuesto del título (32,1 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,97 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,62 (dd, J=8,2, 5,0 Hz, 1H), 1,91 (t, J=5,4 Hz, 1H), 2,10–2,18 (m, 1H), 2,50–2,65 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,96–7,02 (m, 1H), 7,25–7,39 (m, 3H), 7,43–7,48 (m, 2H), 7,62–7,68 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (brd, J=8,8 Hz, 1H), 8,23 (dq, J=4,8, 0,8 Hz, 1H), 8,65 (brs, 1H).

- 5 * Los compuestos de Ejemplos 119 a 121 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 19–3 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

[Tabla 30]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
119		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.985 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (brt, 1H), 2.51-2.62 (m, 5H), 4.42 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.27-7.51 (m, 6H), 7.91 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.26 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =407
120		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.97 (t, J=8.0 Hz, 3H), 1.67 (dd, J=8.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=8.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 2.50-2.60 (m, 5H), 4.40 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29-7.46 (m, 5H), 7.89 (dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.53-8.55 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =414
121		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.99 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.63 (dd, J=8.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.12 (brt, J=8.0 Hz, 1H), 2.51-2.60 (m, 5H), 4.41 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.26-7.47 (m, 5H), 7.61 (dd, J=2.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =423

- 10 * Los compuestos de Ejemplos 122 a 124 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 19–3 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

[Tabla 31]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
122		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.62 (dd, $J=7.8, 5.0$ Hz, 1H), 1.89 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J=7.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 4.43 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.96 (brd, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.40 (brs, 1H).
123		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.63 (dd, $J=7.6, 5.2$ Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.50 (dd, $J=19.2, 9.6$ Hz, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.86 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.98-8.08 (m, 3H), 8.20 (brs, 1H).
124		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.04 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.89 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 4.50 (dd, $J=14.6, 9.4$ Hz, 2H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.33-7.48 (m, 6H), 7.57 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H).

* Los compuestos de Ejemplos 125 y 126 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 17-4 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

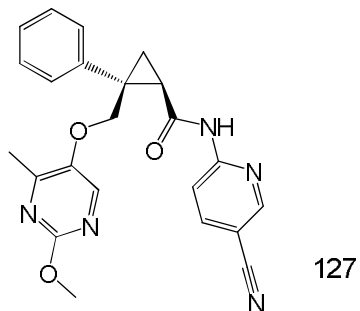
5 [Tabla 32]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
125		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (dd, $J=5.2, 8.0$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J=5.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=6.4, 8.0$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.21 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=4.4, 9.6$ Hz, 1H), 8.60 (brs, 1H).
126		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J=5.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=6.2, 8.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.27 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.96 (brs, 1H), 8.24 (brd, 1H), 8.36 (dd, $J=1.4, 4.6$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=405$

Ejemplo 127

Síntesis de (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[2-metoxi-4-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-fenilciclopropanocarboxamida (127)

[Fórmula 77]



5

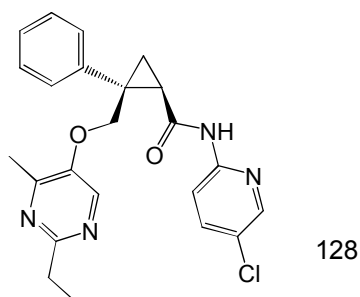
El compuesto del título se sintetizó por amidación del ácido carboxílico Prep 21 por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

MS [M+H]⁺=416

Ejemplo 128

10 Síntesis de (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[2-etil-4-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-fenilciclopropanocarboxamida (128)

[Fórmula 78]



15

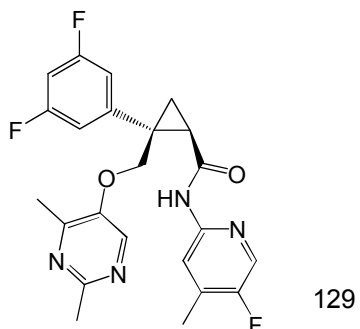
El compuesto del título se sintetizó por amidación del ácido carboxílico Prep 22 de Ejemplo de producción 22 por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

MS [M+H]⁺=423

Ejemplo 129

Síntesis de (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (129)

20 [Fórmula 79]



2-Amino-5-fluoro-4-picolina (415 mg), HATU (1,71 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,56 ml) se añadieron a una solución en DMF (20 ml) del ácido carboxílico Prep 16-7 (1,0 g). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó luego por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 4 : 1 a 1 : 2), de modo de obtener el compuesto del título (880 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60–1,63 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,07 (brt, J=8,0 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,76 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,97–6,99 (brd, 2H), 7,90 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,27 (brs, 1H).

* Los compuestos de Ejemplos 130 a 138 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 16-7 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

[Tabla 33-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
130		¹ H-NMR δ (ppm): 1.60 (dd, J=5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.03 (brt, J=7.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J=6.8 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 4H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =428
131		¹ H-NMR δ (ppm): 1.59-1.62 (m, 1H), 1.94 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (brt, J=8.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.76 (t, J=6.8 Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 3H), 7.65 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.26 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =411
132		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=5.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.10 (brdt, J=7.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.40 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.76 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.61 (dd, J=2.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.99-8.02 (m, 2H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =445
133		¹ H-NMR δ (ppm): 1.61-1.64 (m, 1H), 1.93 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.09 (brt, J=8.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.40 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.98 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.05 (dd, J=3.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.35 (brt, 1H). MS [M+H] ⁺ =429

[Tabla 33-2]

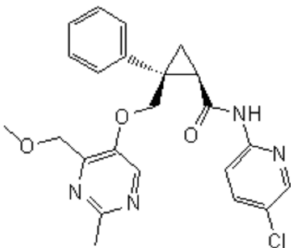
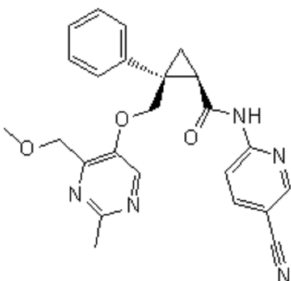
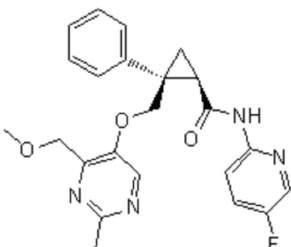
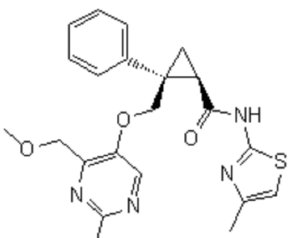
134		¹ H-NMR δ (ppm): 1.61-1.63 (m, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.02 (dd, J=5.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.75 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.96-7.12 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =446
-----	---	---

[Tabla 34]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
135		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.63 (dd, J=5.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J=5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.44 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.74-7.01 (m, 5H), 7.59 (brs, 1H), 8.00-8.07 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =446
136		¹ H-NMR (400 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.65 (dd, J=5.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.94 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.43 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.70-6.79 (m, 2H), 6.96-7.08 (m, 3H), 7.73 (brs, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =446
137		¹ H-NMR (400 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.67 (dd, J=5.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.96 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.15 (brt, J=7.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.39 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.80-7.02 (m, 2H), 7.89 (dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.55-8.58 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =436
138		¹ H-NMR (400 M Hz, CDCl ₃) d (ppm): 1.63 (dd, J=5.8, 8.0 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.8 Hz, 1H), 2.08 (dd, J=5.8, 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.77 (tt, J=2.4, 8.8H, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.78 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =459

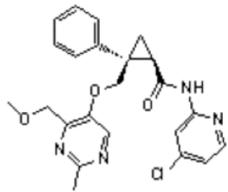
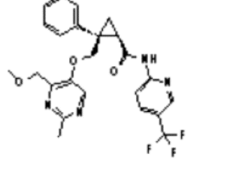
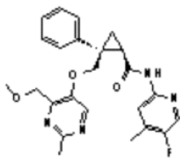
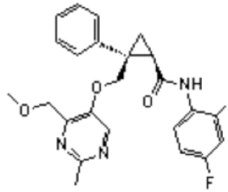
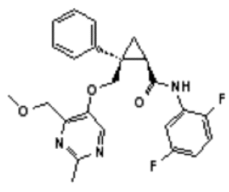
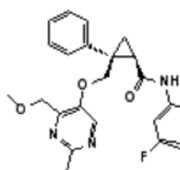
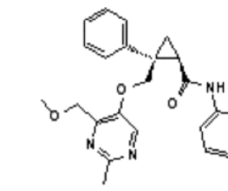
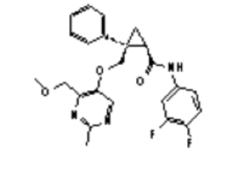
* Los compuestos de Ejemplos o Ejemplos de Referencia 139 a 142 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 23 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

[Tabla 35]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
139		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.64 (dd, $J=8.0$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.12 (brt, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.27-4.55 (m, 4H), 7.26-7.46 (m, 6H), 7.62 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 8.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{Na}]^+=461$
140		MS $[\text{M}+\text{Na}]^+=452$
141		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.62-1.64 (m, 1H), 1.90 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.12 (brt, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.27-4.55 (m, 4H), 7.30-7.46 (m, 6H), 8.08-8.12 (m, 3H), 8.37 (brs, 1H). MS $[\text{M}]^+=423$
Ejemplo de Referencia 142		MS $[\text{M}+\text{H}]^+=425$

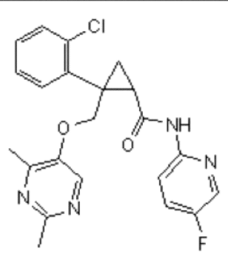
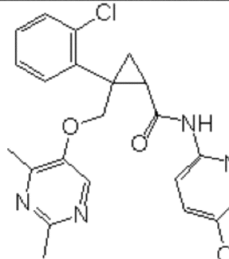
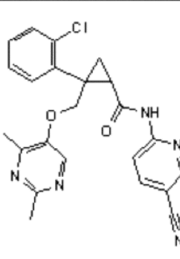
* Los compuestos de Ejemplos 143 a 150 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 23 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

[Tabla 36]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
143	 [M+H] ⁺ =439	144	 [M+H] ⁺ =473	145	 [M+H] ⁺ =437
146	 [M+H] ⁺ =440	147	 [M+H] ⁺ =440	148	 [M+H] ⁺ =422
149	 [M+H] ⁺ =422	150	 [M+H] ⁺ =440		

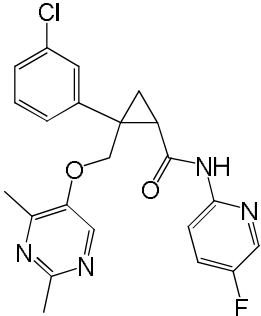
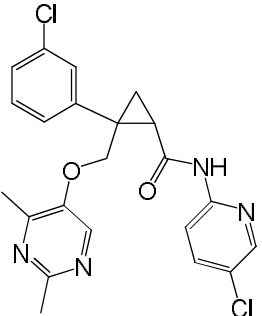
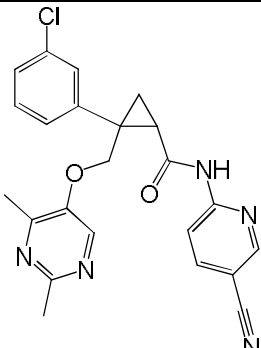
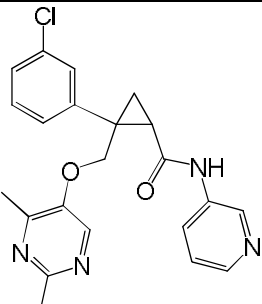
* Los compuestos de Ejemplos 151 a 153 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 24 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

5 [Tabla 37]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
151	 [M+H] ⁺ =427	152	 [M+H] ⁺ =443	153	 [M+H] ⁺ =434

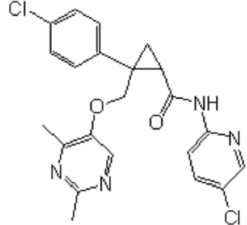
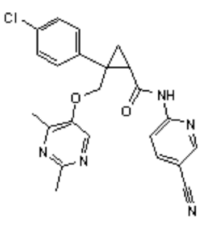
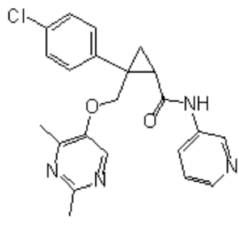
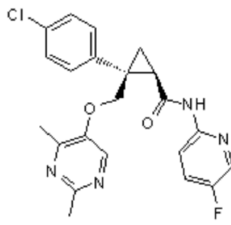
* Los compuestos de Ejemplos 154 a 157 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 25 con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

[Tabla 38]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
154	 $[M+H]^+=427$	155	 $[M+H]^+=443$
156	 $[M+H]^+=434$	157	 $[M+H]^+=409$

* Los compuestos de Ejemplos 158 a 161 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 26 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1. El compuesto de Ejemplo 161 se obtuvo realizando resolución quiral en productos racémicos (Chiral pak-IA (hexano : etanol = 70 : 30, 15 mL/min, 254 nm, ta) 10,5 min ((+)- forma), 13,0 min ((-)- forma, compuesto blanco).

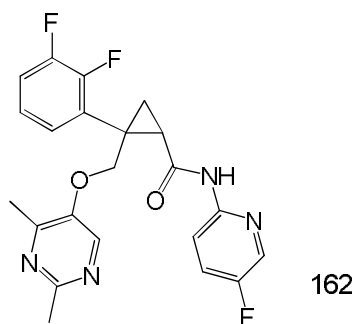
[Tabla 39]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo :	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
158	 [M+H] ⁺ =443	159	 [M+H] ⁺ = 434	160	 [M+H] ⁺ =409
161		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.40 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.34-7.72 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (dd, J=9.2, 4.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.36 (brs, 1H).			

Ejemplo 162

5 Síntesis de 2-(2,3-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (162)

[Fórmula 80]



El compuesto del título se sintetizó por amidación del ácido carboxílico Prep 27 por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

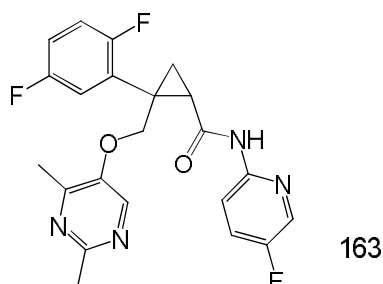
10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,94 (t, J=5,2 Hz, 1H), 2,16–2,22 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 4,34 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,06–7,42 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,09–8,14 (m, 2H), 8,34 (brs, 1H).

MS [M+H]⁺ = 429

Ejemplo 163

15 Síntesis de 2-(2,5-difluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (163)

[Fórmula 81]



El compuesto del título se sintetizó por amidación del ácido carboxílico Prep 28 por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (dd, $J=8,0$, 5,2 Hz, 1H), 1,94 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 2,17 (brt, $J=7,6$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,32 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,97–7,43 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,10–8,14 (m, 2H), 8,34 (brs, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+=429$

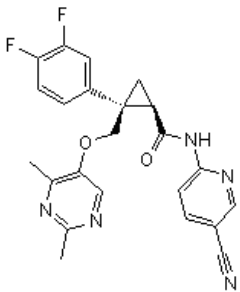
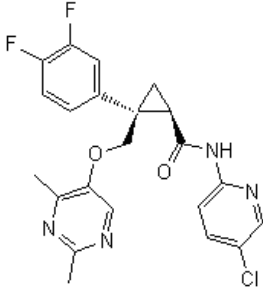
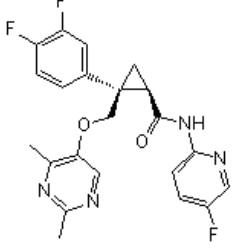
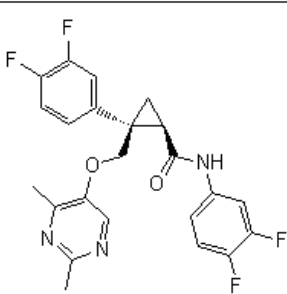
* Los compuestos de Ejemplos 164 a 172 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico (Prep 29) y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 52.

10

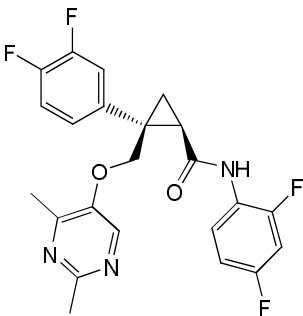
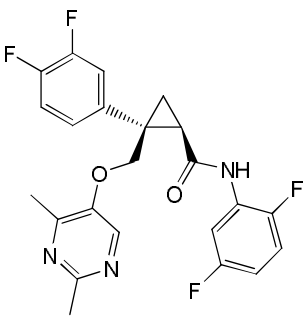
[Tabla 40]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
164		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (dd, $J=5.2$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.05 (brt, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.40 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.10–7.23 (m, 3H), 7.91 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.96–7.98 (m, 2H), 8.49 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=443$
165		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.57 (dd, $J=5.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.90 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.00 (brt, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.97–7.41 (m, 7H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=428$
166		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (dd, $J=5.2$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.91 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.08 (brt, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.40 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.01–7.32 (m, 5H), 7.63–7.67 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=411$

[Tabla 41-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
167		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d (ppm): 1.63-1.68 (m, 1H), 1.94 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.12 (brt, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 4H), 7.90 (dd, $J=2.4$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=436$
168		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d (ppm): 1.58-1.61 (m, 1H), 1.91 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.07 (brt, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.38 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.12-7.31 (m, 3H), 7.62 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=445$
169		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d (ppm): 1.58-1.61 (m, 1H), 1.91 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.07 (brt, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.12-7.41 (m, 4H), 7.97 (s, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.30 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=429$
170		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d (ppm): 1.58-1.61 (m, 1H), 1.90 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J=6.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.44 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.04-7.31 (m, 5H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=446$

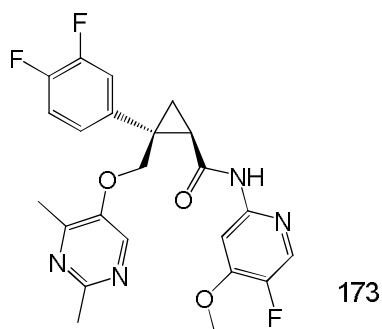
[Tabla 41-2]

171		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.58-1.62 (m, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=6.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.43 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.81-6.91 (m, 2H), 7.11-7.32 (m, 3H), 7.59 (brs, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =446
172		¹ H-NMR (400 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.62 (dd, J=5.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.08 (dd, J=5.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.42 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H), 7.02-7.32 (m, 4H), 7.73 (brs, 1H), 7.60-8.20 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =446

Ejemplo 173

5 Síntesis de (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (173)

[Fórmula 82]



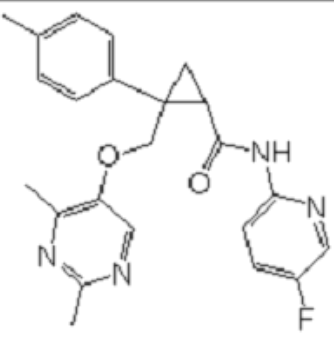
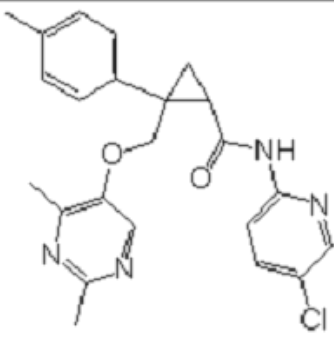
El compuesto del título se sintetizó en Prep 29 de acuerdo con Ejemplo 73.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,90 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,12-7,32 (m, 3H), 7,79 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,98-7,99 (m, 2H), 8,25 (brs, 1H).

MS [M+H]⁺ = 459

* Los compuestos de Ejemplos 174 y 175 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 30 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 45.

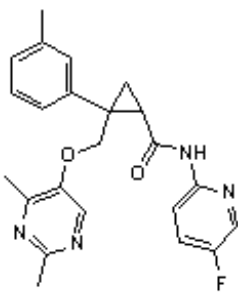
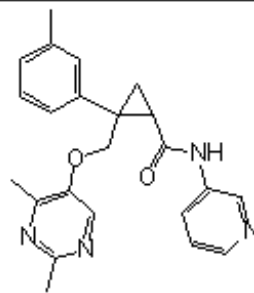
[Tabla 42]

Ejemplo	Fórmula estructural MS	Ejemplo	Fórmula estructural MS
174	 MS [M+H]⁺= 407	175	 MS [M+H]⁺= 423

* Los compuestos de Ejemplos 176 y 177 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 31 de Ejemplo de producción 31 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

5

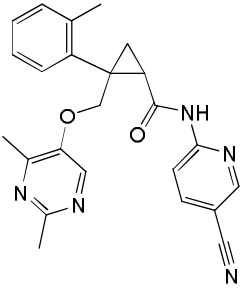
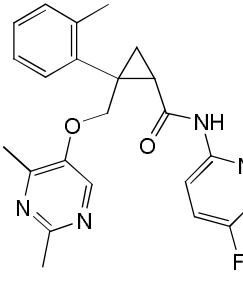
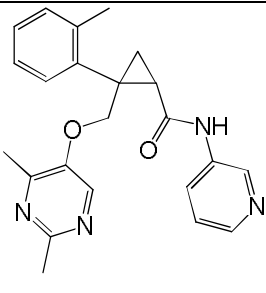
[Tabla 43]

Ejemplo	Fórmula estructural MS	Ejemplo	Fórmula estructural MS
176	 MS [M+H]⁺= 407	177	 MS [M+H]⁺= 389

* Los compuestos de Ejemplos 178 a 180 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 32 de Ejemplo de producción 32 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

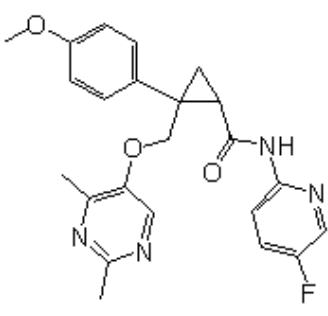
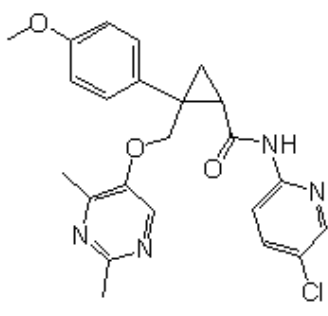
10

[Tabla 44]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
178	 MS[M+H] ⁺ = 414	179	 MS[M+H] ⁺ = 407
180		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1,49–1,55 (m, 1H), 1,97 (t, J=5,2Hz, 1H), 2,16 (dd, J=8,2, 5,8Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,45 (dd, J=11,0, 9,4Hz, 2H), 7,17–7,31 (m, 4H), 7,42–7,48 (m, 1H), 7,82 (brs, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,14 (brd, J=8,8Hz, 1H), 8,36 (d, J=3,6Hz, 1H), 8,58 (d, J=2,4Hz, 1H).	

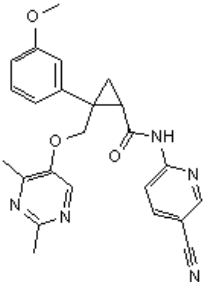
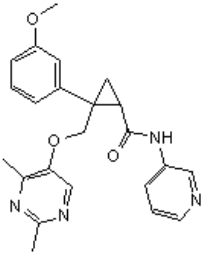
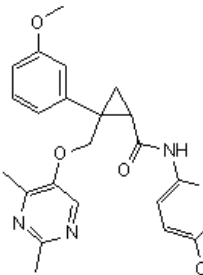
* Los compuestos de Ejemplos 181 y 182 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 33 de Ejemplo de producción 33 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 45.

5 [Tabla 45]

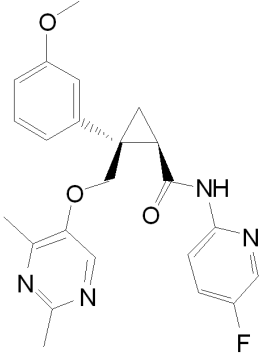
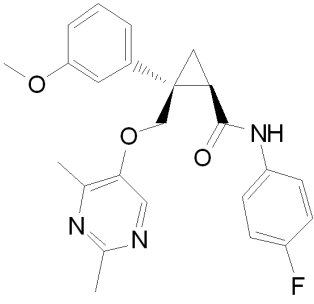
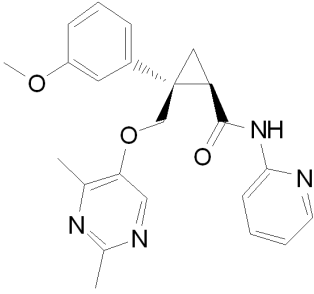
Ejemplo	Fórmula estructural MS	Ejemplo	Fórmula estructural MS
181	 MS [M+H] ⁺ = 423	182	 MS [M+H] ⁺ = 439

* Los compuestos de Ejemplos 183 a 190 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 34 de Ejemplo de producción 34 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1. Los compuestos de Ejemplos 186 a 190 se obtuvieron realizando resolución quiral.

5 [Tabla 46–1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
183		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.68 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.37 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=0.8, 2.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.29 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.56 (dd, $J=0.8, 2.2$ Hz, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=430$
184		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.87 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (brd, 1H), 8.34 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=2.0$ Hz, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=405$
185		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 1.89 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J=5.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J=0.8, 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.61 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=0.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.32 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=439$

[Tabla 46-2]

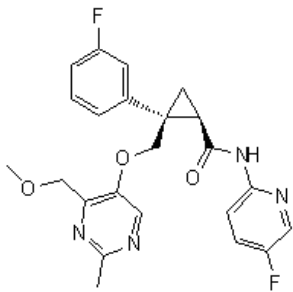
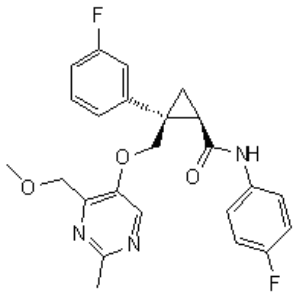
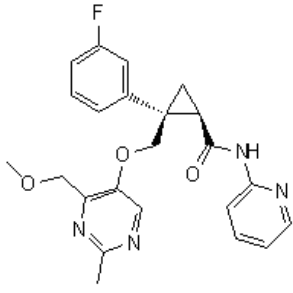
186		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.62 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=0.8, 2.6, 8.0 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=2.8, 7.6, 9.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (dd, J=4.0, 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =423
187		¹ H-NMR (400 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.56 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H) 1.85 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 4H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H) 7.99 (s, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H).
188		¹ H-NMR (400 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H) 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H) 7.99 (s, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.88 (brs, 1H).

[Tabla 46-3]

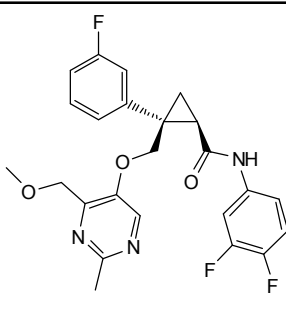
189		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.88 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.70 (brs, 1H).
190		¹ H-NMR (400 M Hz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.59-1.62 (m, 1H), 1.88 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J=8.2, 5.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.43 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.99-7.12 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H).

5 * Los compuestos de Ejemplos 191 a 201 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 35 y cualquier amina. Se observa que, respecto de los métodos de condensación, los compuestos de los Ejemplos 193 a 197 se condensaron de acuerdo con el método de Ejemplo 51 y los compuestos de Ejemplos 198 y 201 se condensaron por medio del método de Ejemplo 1.

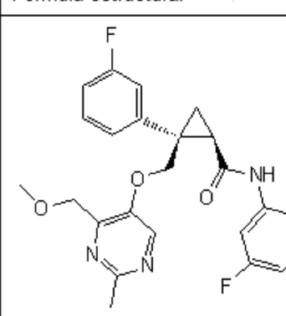
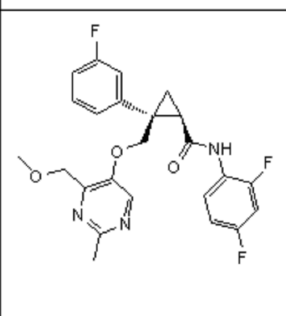
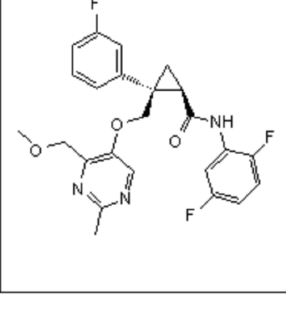
[Tabla 47-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
191		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.29 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.01 (tdd, $J=8.0, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=10.4, 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=9.2, 4.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.38 (brs, 1H).
192		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.34 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.31 (td, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.65 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H).
193		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.63 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.93 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.14 (brs, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.27 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.19 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.22 (dd, $J=4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

[Tabla 47-2]

194		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.35 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.00 (td, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.32 (td, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=10.8, 6.8 Hz, 1H), 7.80 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H).
-----	---	--

[Tabla 48-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
195		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.95 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.09 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.32 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (tdd, J=8.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dt, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.27 (m, 3H), 7.33 (td, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J=10.8 Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =458
196		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.64 (dd, J=5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=6.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.32-4.56 (m, 4H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 3H), 7.62 (brs, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =458
197		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.65 (dd, J=5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=6.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.29-4.57 (m, 4H), 6.70-6.76 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.17-7.37 (m, 3H), 7.77 (brs, 1H), 8.02-8.12 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =458

[Tabla 48-2]

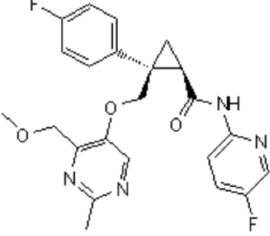
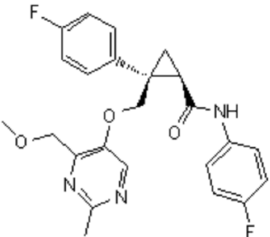
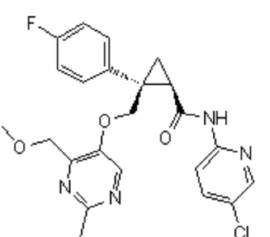
198		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H) 1.88 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.70 (brs, 1H).
199		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.62 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.29 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.00 (tdd, J=8.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dt, J=10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (td, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.95 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

[Tabla 49]

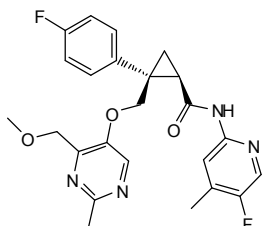
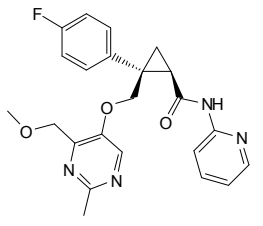
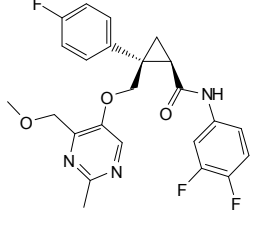
Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃)
200		¹ H-NMR δ (ppm): 1.69 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.95 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.30 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.35 (td, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.57 (dd, J=2.4, 1.2 Hz, 1H).
201		¹ H-NMR δ (ppm): 1.66 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.94 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.29 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.01 (tdd, J=8.4, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dt, J=10.0, 2.8 Hz, 1H), 7.23 (dt, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (td, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.57 (brs, 1H).

* Los compuestos de Ejemplos 202 a 210 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 36 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

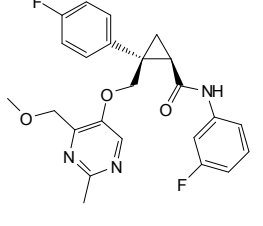
[Tabla 50-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl_3) y/o MS
202		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.60 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.29 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.05 (tt, $J=8.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 8.09-8.13 (m, 3H), 8.32 (brs, 1H).
203		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.56 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.88 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.34 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 4H), 7.63 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H).
204		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.60 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.29 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=8.4, 4.8$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.32 (brs, 1H).

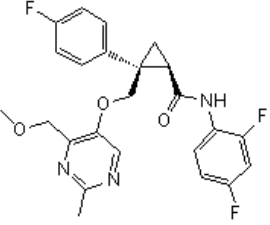
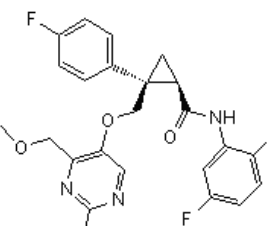
[Tabla 50–2]

205		¹ H-NMR δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.29 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.43 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.95 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.26 (brs, 1H).
206		¹ H-NMR δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.28 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.44 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.66 (td, J=7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.27 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.36 (brs, 1H).
207		¹ H-NMR δ (ppm): 1.57 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.88 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.02 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.34 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 4H), 7.43 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 2H), 7.52 (dd, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H).

[Tabla 50–3]

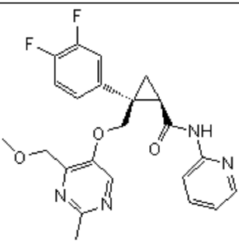
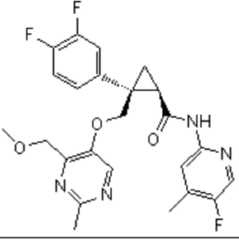
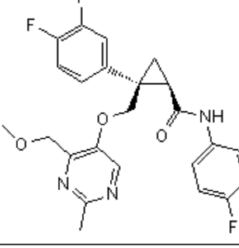
208		¹ H-NMR δ (ppm): 1.56 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.32 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=14.4, 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.77 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H).
-----	---	---

[Tabla 51]

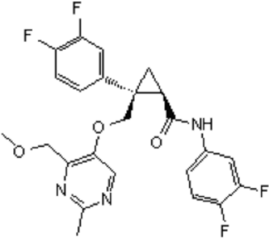
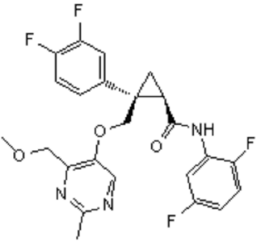
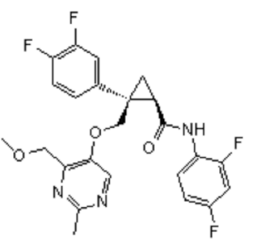
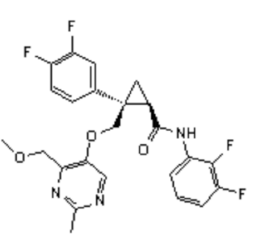
Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
209		¹ H-NMR δ (ppm): 1.60 (dd, J=5.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J=5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.31-4.52 (m, 4H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.61 (brs, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =458
210		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.08 (dd, J=6.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.29-4.52 (m, 4H), 6.70-6.76 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.52 (brs, 1H), 8.03 (brds, 1H), 8.10 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =458.

5 * Los compuestos de Ejemplos 211 a 217 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 37 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

[Tabla 52]

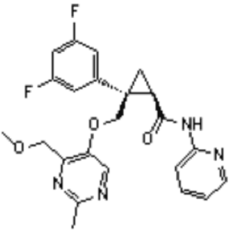
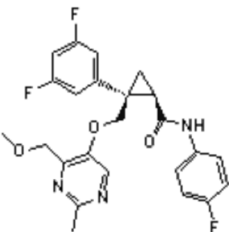
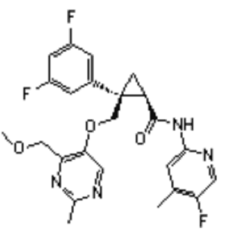
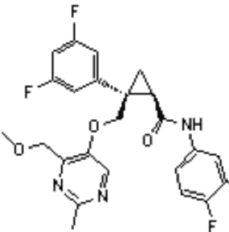
Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
211		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.57-1.61 (m, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.25-4.50 (m, 4H), 7.03-7.36 (m, 4H), 7.66 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.03-8.05 (m, J=8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.38 (brds, 1H). MS [M+H] ⁺ =441
212		¹ H-NMR δ (ppm): 1.58-1.61 (m, 1H), 1.90 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.06 (brt, J=5.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.27-4.50 (m, 4H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.33 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =473
213		¹ H-NMR δ (ppm): 1.55-1.57 (m, 1H), 1.90 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.02 (dd, J=6.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.32-4.54 (m, 4H), 6.99 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.13-7.42 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =458

[Tabla 53]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
214		¹ H-NMR d (ppm): 1.55-1.58 (m, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.02 (dd, J=6.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.34-4.53 (m, 4H), 7.05-7.17 (m, 4H), 7.35 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =476
215		¹ H-NMR d (ppm): 1.62 (dd, J=5.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J=6.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.30-4.52 (m, 4H), 6.71-6.75 (m, 1H), 7.02-7.36 (m, 4H), 7.79 (brds, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.12 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =476
216		¹ H-NMR d (ppm): 1.58-1.62 (m, 1H), 1.90 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.07 (dd, J=6.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.32-4.52 (m, 4H), 6.81-6.91 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.34 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 8.03-8.12 (m, 2H). MS [M+H] ⁺ =476
217		¹ H-NMR d (ppm): 1.61 (dd, J=5.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.10 (dd, J=6.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.30-4.52 (m, 4H), 6.90-7.37 (m, 5H), 7.77 (brs, 1H), 7.90 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =476

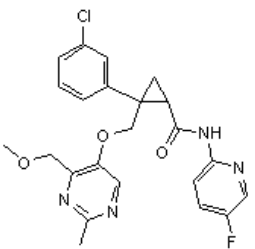
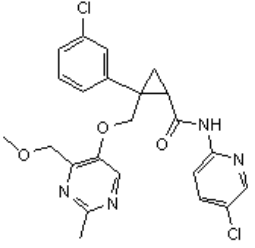
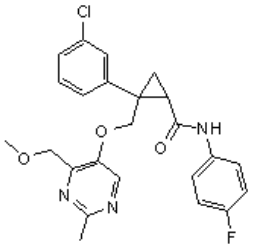
* Los compuestos de Ejemplos 218 a 221 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 38 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

[Tabla 54]

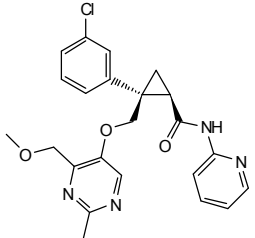
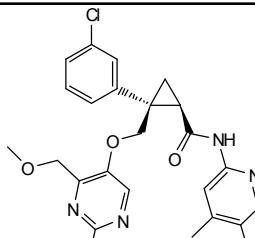
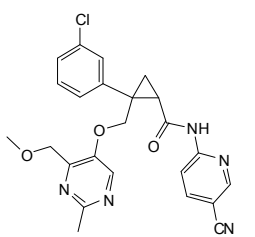
Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
218		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.93 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (brt, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.25-4.54 (m, 4H), 6.76 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 3H), 7.65 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H). MS [M+Na] ⁺ =464
219		¹ H-NMR δ (ppm): 1.58-1.60 (m, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.05 (dd, J=5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.33-4.58 (m, 4H), 6.76 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =459
220		¹ H-NMR δ (ppm): 1.60-1.64 (m, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.08 (brt, J=8.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.27-4.53 (m, 4H), 6.76 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.92 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H). MS [M+Na] ⁺ =496
221		¹ H-NMR δ (ppm): 1.57-1.61 (m, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.05 (dd, J=5.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.33-4.57 (m, 4H), 6.76 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.00-7.09 (m, 4H), 7.52 (brt, J=7.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.13 (s, 1H). MS [M+Na] ⁺ =498

* Los compuestos de Ejemplos 222 a 227 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 39 y cualquier amina. Se ha de observar que, respecto de los métodos de condensación, los compuestos de los Ejemplos 222 a 226 se condensaron de acuerdo con el método de Ejemplo 51 y el compuesto de Ejemplo 227 se condensó por medio del método de Ejemplo 1. Además, los compuestos de Ejemplos 225 y 226 se obtuvieron realizando resolución quiral en productos racémicos.

[Tabla 55-1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
222		¹ H-NMR δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.31 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 8.08 (dd, J=9.2, 4.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (q, J=2.8 Hz, 1H), 8.39 (brs, 1H).
223		¹ H-NMR δ (ppm): 1.62 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.30 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.42 (brs, 1H).
224		¹ H-NMR δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.35 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.42 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.66 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H).

[Tabla 55-2]

225		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.61 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.29 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.2, 4.8$ Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.66 (td, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H).
226		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.62 (dd, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.31 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.95 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H).
227		$^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm): 1.67 (dd, $J=8.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.94 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.32 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.49 (q, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.22 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.53 (brs, 1H), 8.57 (q, $J=1.6$ Hz, 1H).

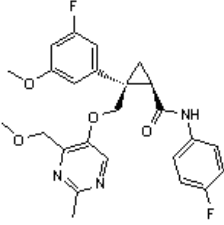
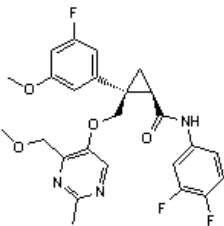
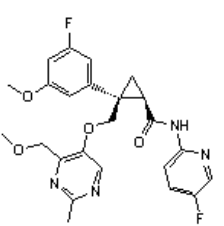
5 * Los compuestos de Ejemplos 228 a 230 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 40 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

[Tabla 56]

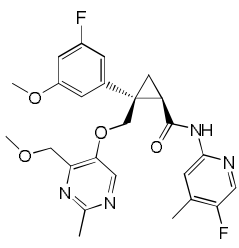
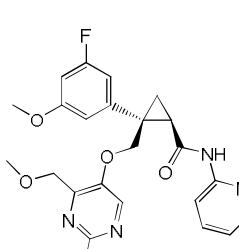
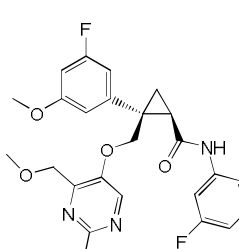
Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
228		¹ H-NMR δ (ppm): 1.60 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.14 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.77 (qui, J=6.8 Hz, 1H), 2.92 (qui, J=6.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.19 (dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (dt, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.65 (td, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.52 (brs, 1H).
229		¹ H-NMR δ (ppm): 1.60 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.77 (qui, J=6.8 Hz, 1H), 2.93 (qui, J=6.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.51-3.57 (m, 2H), 4.43 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.99 (td, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.43 (brs, 1H).
230		¹ H-NMR δ (ppm): 1.56 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.08 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.82-2.97 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 2H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.31 (td, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H).

* Los compuestos de Ejemplos 231 a 236 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 41 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

[Tabla 57-1]

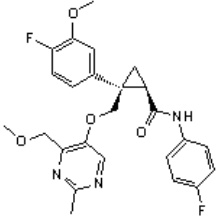
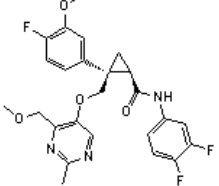
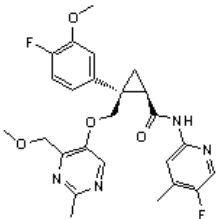
Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
231		¹ H-NMR δ (ppm): 1.56 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.87 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.35 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.54 (dt, J=10.8, 2.0 Hz, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 6.98 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.85 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H).
232		¹ H-NMR δ (ppm): 1.56 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.87 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.36 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.54 (dt, J=10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76-6.78 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.53 (dd, J=10.8, 6.8 Hz, 1H), 8.03 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H).
233		¹ H-NMR δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.30 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.56 (dt, J=10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.39 (ddd, J=10.4, 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=9.2, 4.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.49 (brs, 1H).

[Tabla 57-2]

234		¹ H-NMR δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.88 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.30 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.56 (dt, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 7.94 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.49 (brs, 1H).
235		¹ H-NMR δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.28 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.55 (dt, J=10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 7.00 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.65 (td, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.67 (brs, 1H).
236		¹ H-NMR δ (ppm): 1.57 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.88 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.07 (dd, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.33 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.54 (dt, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.76-6.81 (m, 3H), 7.11 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=14.8, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.82 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H).

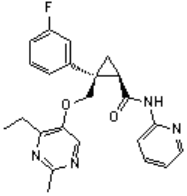
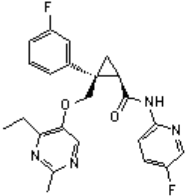
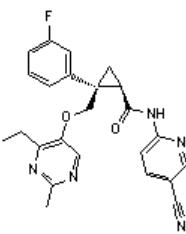
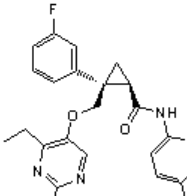
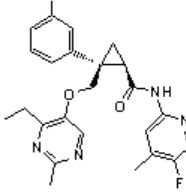
* Los compuestos de Ejemplos 237 a 239 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 42 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

[Tabla 58]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
237		¹ H-NMR d (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.87 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.34 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.98-7.08 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.55 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H). MS [M+Na] ⁺ =492
238		¹ H-NMR d (ppm): 1.59 (dd, J=8.2, 5.6 Hz, 1H), 1.87 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.03 (dd, J=8.2, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.35 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.97-7.12 (m, 5H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.67 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H). MS [M+H] ⁺ =488
239		¹ H-NMR d (ppm): 1.60 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.88 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.29 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.96 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H). MS [M+Na] ⁺ =507.

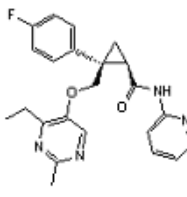
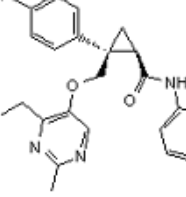
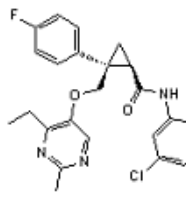
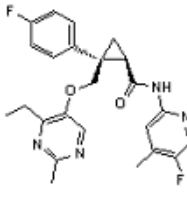
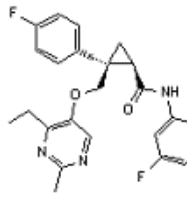
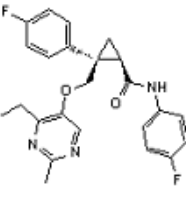
* Los compuestos de Ejemplos 240 a 244 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 43 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

[Tabla 59]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
240	 MS [M+H] ⁺ = 407	241	 MS [M+H] ⁺ = 425	242	 MS [M+H] ⁺ =432
243	 MS [M+H] ⁺ = 441	244	 MS [M+H] ⁺ = 439		

5 * Los compuestos de Ejemplos 245 a 250 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 44 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 1.

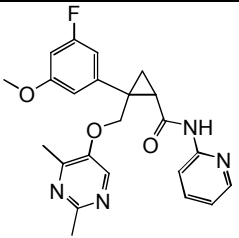
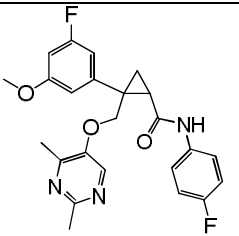
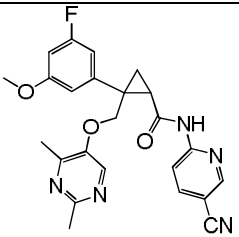
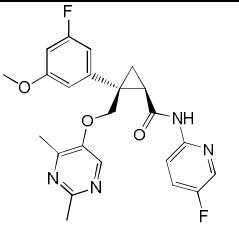
[Tabla 60]

Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
245	 MS [M+H] ⁺ = 407	246	 MS [M+H] ⁺ =425	247	 MS [M+H] ⁺ =441
248	 MS [M+H] ⁺ = 439	249	 MS [M+H] ⁺ =424	250	 MS [M+H] ⁺ =424

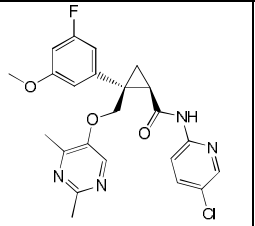
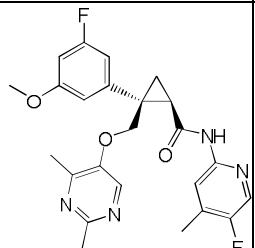
* Los compuestos de Ejemplos 251 a 256 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 45 o la correspondiente forma racémica y cualquier amina. Se ha de observar que los compuestos de los Ejemplos 251 a 253 se condensaron de acuerdo con el método de Ejemplo 51 y que los compuestos de Ejemplos 254 a 256 se condensaron por medio del método de Ejemplo 1, seguido por resolución quiral.

5

[Tabla 61–1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
251		¹ H-NMR δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.2, 4.8 Hz, 1H), 1.91 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.54 (dt, J=10.4, 2.0 Hz, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 9.25 (brs, 1H).
252		¹ H-NMR δ (ppm): 1.56 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.87 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.43 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.53 (dt, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.74-6.78 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.90 (brs, 1H) 7.99 (s, 1H).
253		¹ H-NMR δ (ppm): 1.66 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.92 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.16 (t, J=9.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) 4.37 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H) 6.75-6.81 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H), 8.63 (brs, 1H).
254		¹ H-NMR δ (ppm): 1.56 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.88 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.77 (s, 3H) 4.38 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.52 (dt, J=10.8, 1.6 Hz, 1H) 6.73-6.79 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00-8.08 (m, 2H), 9.02 (brs, 1H).

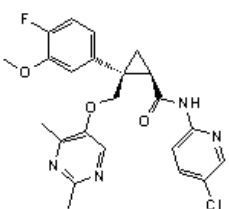
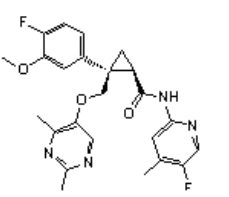
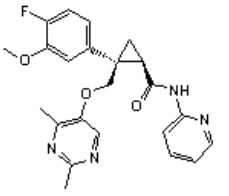
[Tabla 61-2]

255		¹ H-NMR δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12 (brs, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.38 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.55 (dt, J=10.8, 1.6 Hz, 1H), 6.72-6.82 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78-8.08 (m, 1H), 8.16-8.24 (m, 1H), 8.62 (brs, 1H).
256		¹ H-NMR δ (ppm): 1.60 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.09 (dd, J=7.8, 6.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.40 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.55 (dt, J=10.4, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dt, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.68 (brs, 1H).

* Los compuestos de Ejemplos 257 a 259 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 46 y cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

5

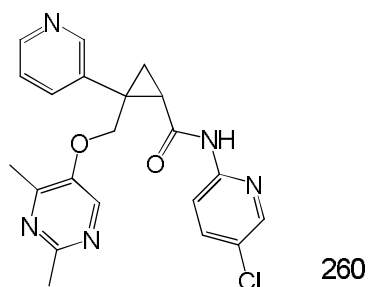
[Tabla 62]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
257		¹ H-NMR δ (ppm): 1.61 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.12 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 8.21-8.22 (m, 1H), 8.47 (brs, 1H).
258		¹ H-NMR δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.95-7.27 (m, 3H), 7.93-8.01 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.63 (brs, 1H).
259		¹ H-NMR δ (ppm): 1.59 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (t, J=4.8 Hz, 1H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.96-7.10 (m, 4H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.72 (brs, 1H).

Ejemplo 260

10 Síntesis de N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-piridin-3-ilciclopropanocarboxamida (260)

[Fórmula 83]



El compuesto del título se sintetizó por amidación del ácido carboxílico Prep 47 de acuerdo con el método de Ejemplo 51.

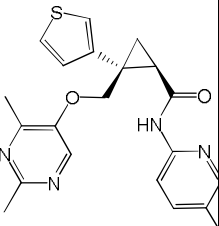
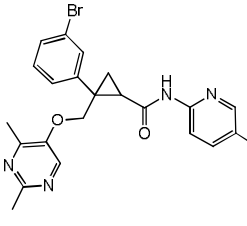
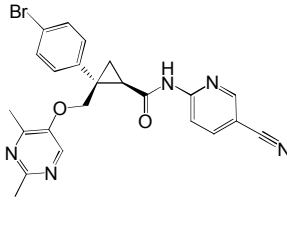
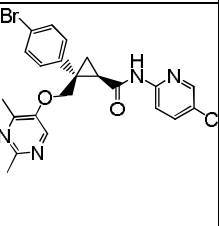
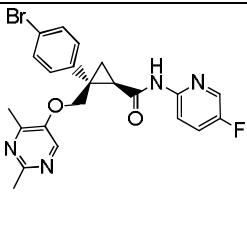
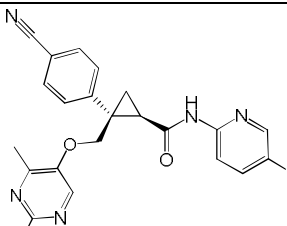
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 1,96 (t, J=4,8 Hz, 1H), 2,14–2,22 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,29–7,33 (m, 1H), 7,61–7,64 (m, 1H), 7,79 (dt, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,04–8,07 (m, 1H), 8,20–8,22 (m, 1H), 8,56–8,59 (m, 1H), 8,77–8,78 (m, 1H), 8,89–8,95 (brs, 1H).

* Los compuestos de Ejemplos o Ejemplos de Referencia 261 a 281 se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos en los ejemplos de producción y los ejemplos.

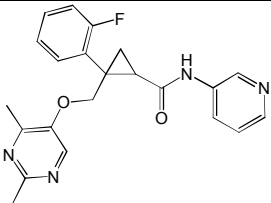
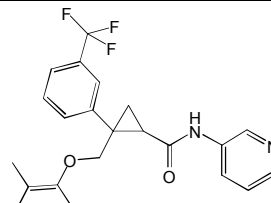
10

[Tabla 63–1]

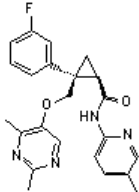
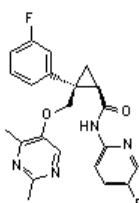
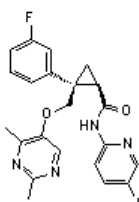
Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
261	 MS[M+H] ⁺ = 418	262	 MS[M+H] ⁺ = 427	263	 MS[M+H] ⁺ = 411
264	 MS[M+H] ⁺ = 468	265	 MS[M+H] ⁺ = 477	266	 MS[M+H] ⁺ = 461
Ejemplo de Referencia 267	 267	Ejemplo de Referencia 268	 268	Ejemplo de Referencia 269	 269

	MS[M+H] ⁺ = 415		MS[M+H] ⁺ = 399		MS[M+H] ⁺ = 415
Ejemplo de Referencia 270	 MS[M+H] ⁺ = 399	271	 MS[M+H] ⁺ = 472	272	 MS[M+H] ⁺ = 478
273	 MS[M+H] ⁺ = 488	274	 MS[M+H] ⁺ = 472	275	 MS[M+H] ⁺ = 418

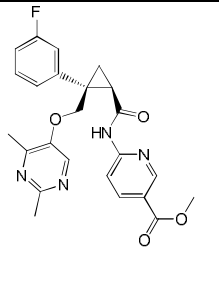
[Tabla 63-2]

276	 MS[M+H] ⁺ = 393	277	 MS[M+H] ⁺ = 443
-----	---	-----	---

[Tabla 64–1]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
278		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.55-1.65 (m, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.33 (td, J=8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.93 (brd, J=3.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06-8.12 (m, 1H), 8.31 (brs, 1H). MS [M+H] ⁺ =407, MS [M+Na] ⁺ =429
279		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.60-1.66 (m, 1H), 1.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.33 (td, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H). MS [M+Na] ⁺ =493
280		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.55-1.65 (m, 1H), 1.91 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.38 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.46 (brs, 1H). MS [M+Na] ⁺ =541

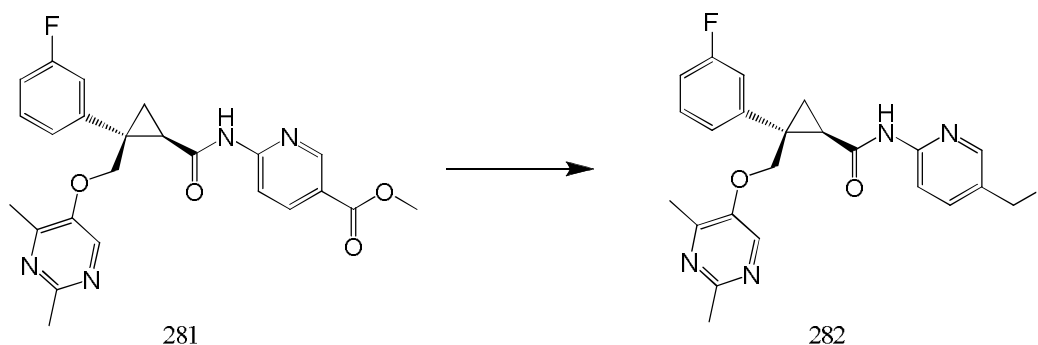
[Tabla 64-2]

Ejemplo de Referencia 281		¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (dd, J=8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,94 (t, J=5,2 Hz, 1H), 2,12–2,18 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,98–7,04 (m, 1H), 7,16–7,20 (m, 1H), 7,22–7,28 (m, 1H), 7,34 (td, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (brd, J=9,2 Hz, 1H), 8,23–8,27 (m, 1H), 8,49 (brs, 1H), 8,91 (dd, J=2,0, 0,8 Hz, 1H). MS [M+H]⁺=451, MS [M+Na]⁺=473
---	---	---

Ejemplo 282

5 Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluorometilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (282)

[Fórmula 84]



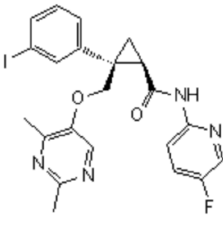
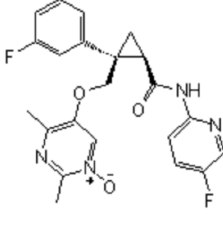
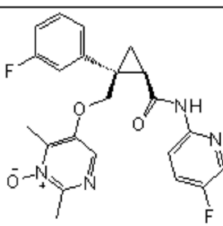
10 El compuesto 281 (51,6 mg) se disolvió en THF (5 ml) y hidruro de litio y aluminio (8,73 mg) luego se añadió a la solución obtenida bajo enfriamiento en un ice agua bat. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos y la solución de reacción luego se transfirió en agua enfriada con hielo. Después de ello, acetato de etilo se añadió para llevar a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol =1:0 a 9:1), de modo de obtener un intermediario de alcohol (20 mg). El intermediario de alcohol obtenido (20 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml) y [bis(2-metoxietil)amino]sulfatrilfluoruro (34,9 µl) luego se añadió a la solución obtenida bajo enfriamiento en un baño de agua helada. La mezcla obtenida se agitó durante 0,5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la separación de líquidos se llevó luego a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo =7:3 a 1:1), de modo de obtener el compuesto del título (5,0 mg).

25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,55–1,65 (m, 1H), 1,93 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,10–2,18 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,34 (d, J=48,0 Hz, 2H), 6,97–7,04 (m, 1H), 7,14–7,21 (m, 1H), 7,22–7,28 (m, 1H), 7,33 (td, J=8,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,70 (td, J=8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,32 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,40 (brs, 1H).

MS [M+Na]⁺=447

30 El compuesto de Ejemplo 283 se sintetizó en el ácido carboxílico Prep 56 obtenido en el Ejemplo de producción 56 por medio del mismo método que el del Ejemplo 82. Los compuestos de Ejemplos de Referencia 284 y 285 se sintetizaron por medio del mismo método que el del Ejemplo 81.

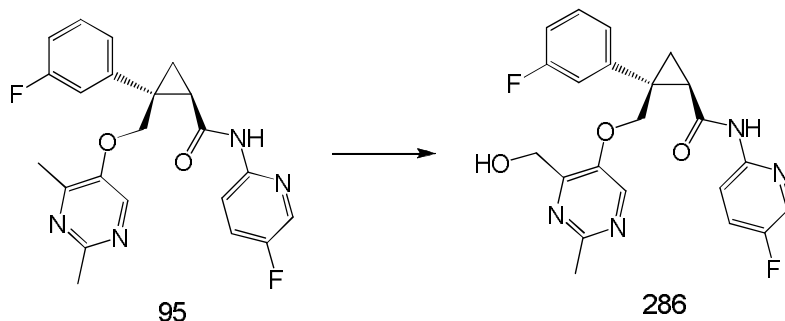
[Tabla 65]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR y/o MS
283		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59-1.62 (m, 1H), 1.90 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.42 (q, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.04-8.11 (m, 1H), 8.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H) MS $[\text{M}+\text{H}]^+=519$
Ejemplo de Referencia 284		$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.58 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.88 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.52 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.96 (dd, $J=0.08, 0.04$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=0.3$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H) MS $[\text{M}+\text{H}]^+=427$
Ejemplo de Referencia 285		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.58 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=6.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 4.52 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.47 (ddd, $J=9.2, 8.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=9.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (d, $J=3.2$ Hz, 1H) MS $[\text{M}+\text{H}]^+=427$

Ejemplo 286

5 Síntesis de (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[[4-hidroximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (286)

[Fórmula 85]



10 A una solución en THF (10 ml) del compuesto 95 (200 mg), *n*-BuLi (2,76 M solución de *n*-hexano: 0,371 ml) se añadió mientras se agitaba a -78°C y la solución obtenida luego se agitó durante 1 hora. Después de ello, una solución en THF (3 ml) de (2-bencenosulfonil-3-feniloxaziridina) (Davis, F. A., J. Org. Chem. 1982, 47, 1774) (135 mg) se añadió a la solución de reacción a -78°C . While la temperatura de la solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 14 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de cloruro de

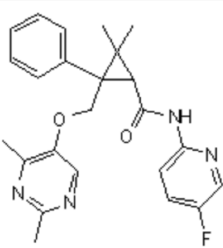
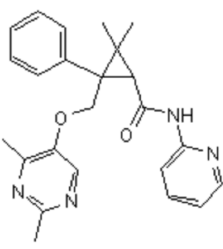
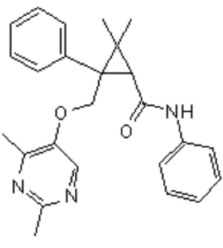
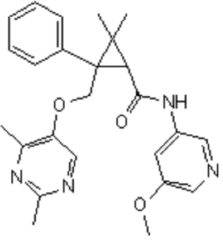
amonio se añadió a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo =9:1 a 0:1). El producto resultante se purificó por HPLC otra vez, de modo de obtener el compuesto del título (1,19 mg).

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,56 (t, J=6,0 Hz, 1H), 1,85 (t, J=6,0 Hz, 1H), 2,49 (t, J=6,0 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,41 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J=12,0 Hz, 1H), 6,98–7,04 (m, 1H), 7,32–7,36 (m, 1H), 7,36–7,39 (m, 2H), 7,44–7,50 (m, 1H), 7,90–7,95 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 (brs, 1H).

MS [M+Na]⁺=449

- 10 Los compuestos de Ejemplos de Referencia 287 a 290 se sintetizaron del ácido carboxílico Prep 48–5 de acuerdo con los ejemplos.

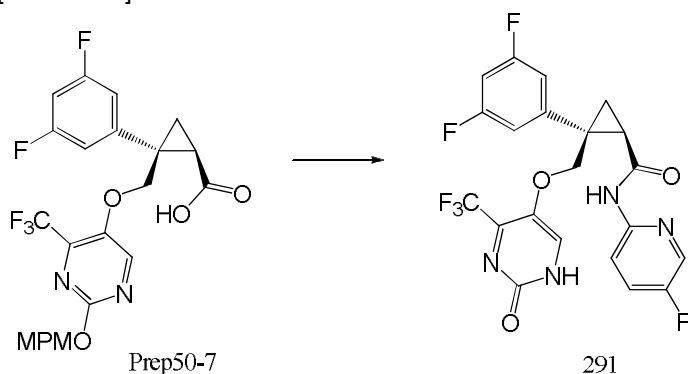
[Tabla 66]

Ejemplo	Fórmula estructural	NMR (400 MHz, CDCl ₃) y/o MS
Ejemplo de Referencia 287		MS [M+H] ⁺ =421
Ejemplo de Referencia 288		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.06 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.67 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 6H), 7.86-8.06 (m, 2H), 8.20 (brd, J=8.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J=4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.2 Hz, 1H).
Ejemplo de Referencia 289		MS [M+H] ⁺ =402
Ejemplo de Referencia 290		MS [M+H] ⁺ =433

Ejemplo 291

- 15 Síntesis de (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[(2-oxo-4-trifluorometil-1,2-dihidropirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxamida (291)

[Fórmula 86]



2-Amino-5-fluoropiridina (26,4 mg), HATU (89,4 mg) y N,N-diisopropiletilamina (40,7 μ l) se añadieron a una solución en DMF (2 ml) del compuesto Prep 50-7 (100 mg). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió ácido clorhídrico 4 N / acetato de etilo (2 ml) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron y la mezcla obtenida se sometió luego a la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica resultante se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 2:1 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (30 mg).

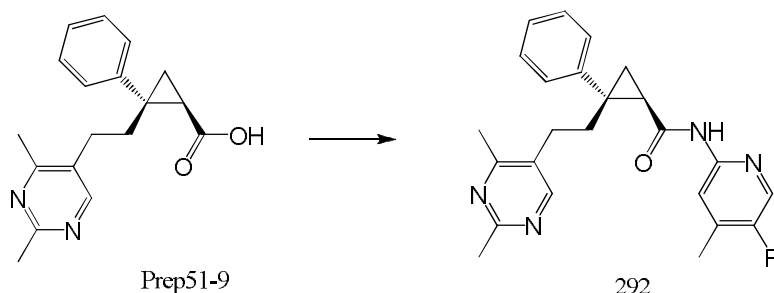
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,59–1,63 (m, 1H), 1,86 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 2,17 (brt, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J=10,8$ Hz, 2H), 6,70–6,76 (m, 1H), 6,97 (d, $J=6,0$ Hz, 2H) 7,38–7,43 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,06–8,09 (m, 2H), 9,13 (s, 1H).

MS $[\text{M}+\text{Na}]^+=485$.

Ejemplo de Referencia 292

Síntesis de (1R,2R)-2-[2-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)etil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (292)

[Fórmula 87]



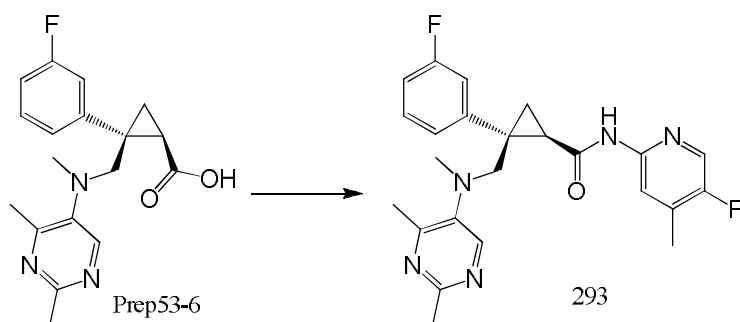
El compuesto Prep 51-9 se trató de la misma manera que en el Ejemplo 291, de modo de obtener el compuesto del título.

MS $[\text{M}+\text{H}]^+=405$

Ejemplo de Referencia 293

Síntesis de (1R,2S)-2-[N-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)metilaminometil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (293)

[Fórmula 88]

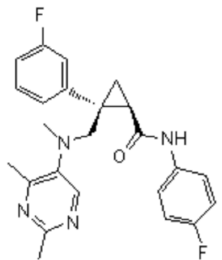
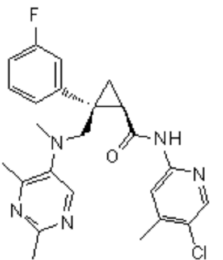
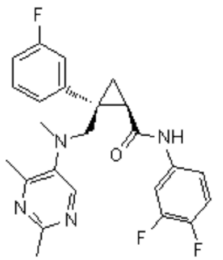


El compuesto Prep 53-6 (50 mg) se disolvió en DMF (15,6 ml) y, después de ello, HATU (116 mg), N,N-diisopropiletilamina (79,4 µl) y 2-amino-5-fluoro-4-picolina (57,5 mg) se añadieron a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 7 : 3 a 3 : 7), de modo de obtener el compuesto del título (26,8 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (dd, J=9,6, 4,8 Hz, 1H), 1,69 (t, J=5,2 Hz, 1H), 1,86–1,90 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,54 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,59 (d, J=13,6 Hz, 1H), 6,89–7,05 (m, 3H), 7,20–7,26 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,05–8,10 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,55 (brs, 1H).

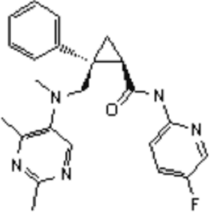
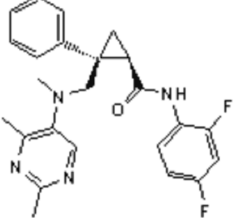
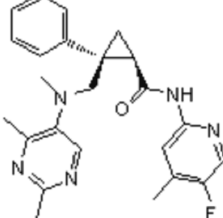
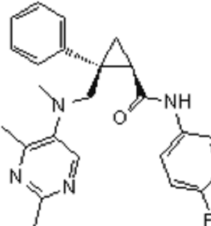
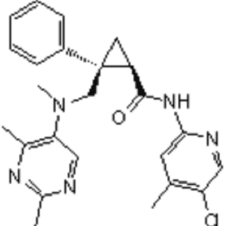
Los compuestos de Ejemplos de Referencia 294 a 296 se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico Prep 53-6 con cualquier amina de acuerdo con el método de Ejemplo de Referencia 293.

[Tabla 67]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural, MS
294	 MS [M+H]⁺= 423	295	 MS [M+H]⁺= 454	296	 MS [M+H]⁺= 441

Los compuestos de Ejemplos de Referencia 297 a 301 se sintetizaron del ácido carboxílico Prep 54 de acuerdo con el método de Ejemplo 293.

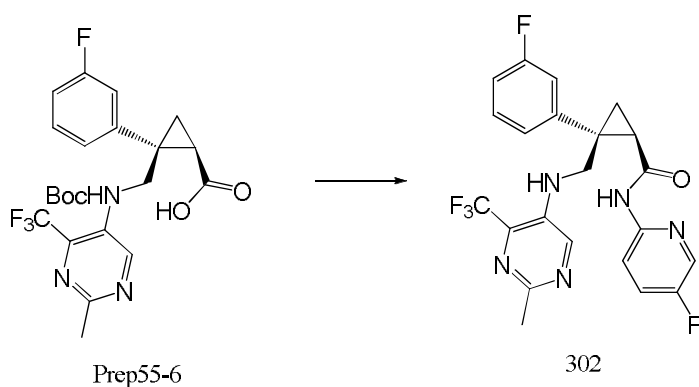
[Tabla 68]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural, MS
297	 MS [M+H] ⁺ =405	298	 MS [M+H] ⁺ =423	299	 MS [M+H] ⁺ =420
300	 MS [M+H] ⁺ =405	301	 MS [M+H] ⁺ =436		

Ejemplo de Referencia 302

- 5 Síntesis de (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[N-(2-metil-4-trifluorometilpirimidin-5-il)aminometil]ciclopropanocarboxamida (302)

[Fórmula 89]



- 10 2-Amino-5-fluoropiridina (8,6 mg), HATU (29,2 mg) y N,N-diisopropiletilamina (13,3 µl) se añadieron a una solución en DMF (1 ml) del compuesto Prep 55-6 (30 mg). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió ácido clorhídrico 4 N /
- 15 acetato de etilo (3 ml) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron y la mezcla obtenida se sometió luego a la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica resultante se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó luego por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 1 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (8,6 mg).
- 20

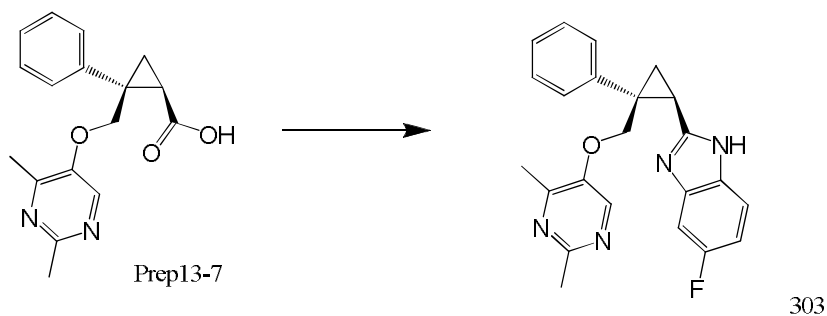
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53–1,56 (m, 1H), 1,81 (t, J=5,2 Hz, 1H), 2,02 (brt, J=7,6 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 3,77 (dd, J=14,0, 5,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, J=13,6 Hz, 5,6 Hz, 1H), 4,45 (brs, 1H), 6,98–7,15 (m, 3H), 7,30–7,47 (m, 2H), 8,13–8,17 (m, 3H), 8,32 (s, 1H).

MS [M+Na]⁺=486.

5 Ejemplo de Referencia 303

Síntesis de 2-((1R,2S)-2-(((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-fenilciclopropil)-5-fluorobenzimidazol (303)

[Fórmula 90]



- 10 HATU (153 mg), N,N-diisopropyletilamina (104 μl) y 3,4-diamino-5-fluorobenceno (45,3 mg) se añadieron a una solución en DMF (3 ml) del compuesto Prep 13-7(100 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ello, se añadió agua a la mezcla de reacción y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y la capa orgánica resultante se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (3 ml) y la solución obtenida luego se agitó a 90 °C durante 5 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto resultante se filtró con un taco de NH-gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 5 : 1 a acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (15 mg).

MS [M+H]⁺=389.

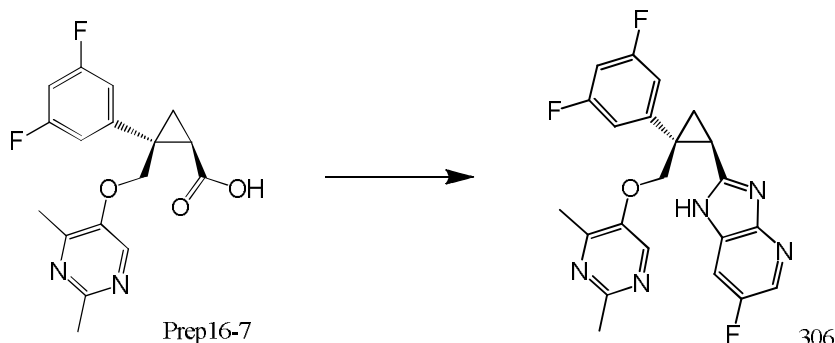
- 20 Los compuestos de Ejemplos de Referencia 304 y 305 se sintetizaron por medio del mismo método que el del Ejemplo 303.

[Tabla 69]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural MS
304	MS[M+H]⁺=372	305	MS[M+H]⁺=372

Ejemplo de Referencia 306

Síntesis de 2-((1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)ciclopropil)-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridina (306)
[Fórmula 91]

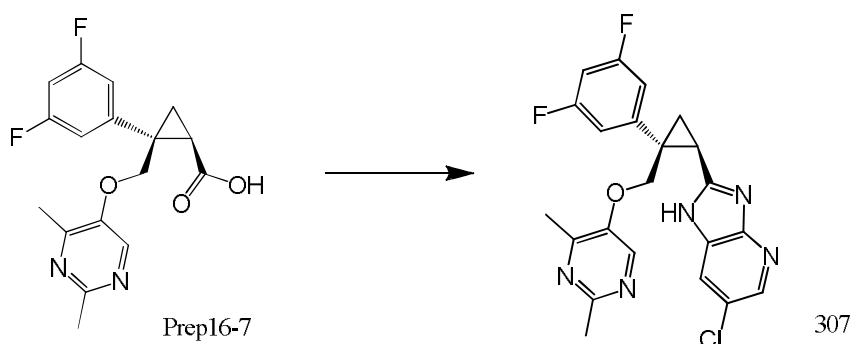


HATU (45,9 mg), N,N-diisopropiletilamina (31,2 µl) y 2,3-diamino-5-fluorobenceno (15,5 mg) se añadieron a una solución en DMF (900 µl) del compuesto Prep 16-7 (30 mg) y la mezcla obtenida luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la separación de líquidos y la extracción luego se llevaron a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y la capa orgánica resultante se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (900 µl) y la solución obtenida se agitó luego con INITIATOR MICROWAVE SYNTHESIZER (Biotage) at 150 °C durante 11 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio se añadieron al residuo para llevar a cabo la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y la capa orgánica resultante se concentró luego a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 5 : 1 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (9,3 mg).

MS [M+H]⁺=426.

Ejemplo de Referencia 307

Síntesis de 6-cloro-2-((1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi)metil)ciclopropil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (307)
[Fórmula 92]

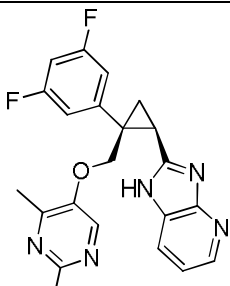
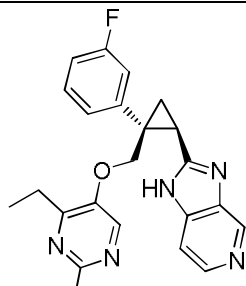


El compuesto del título se sintetizó por medio del mismo método que el del Ejemplo 306.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,87 (dd, J=8,8, 5,6 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (t, J=6,0 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=8,8, 6,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=2,0 Hz, 1H), 11,5 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron por medio del mismo método que el del Ejemplo de Referencia 306.

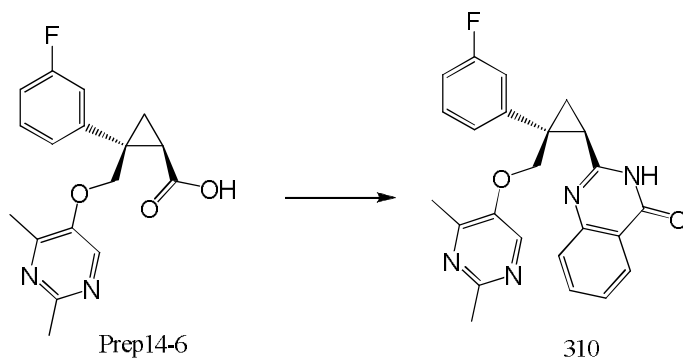
[Tabla 70]

Ejemplo de Referencia	de	Fórmula estructural, MS	Ejemplo de Referencia	de	Fórmula estructural, MS
308		 $MS[M+H]^+ = 408$	309		 $MS[M+H]^+ = 404$

Ejemplo de Referencia 310

Síntesis de 2-[(1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropil]quinazolin-4(1H)-ona (310)

5 [Fórmula 93]

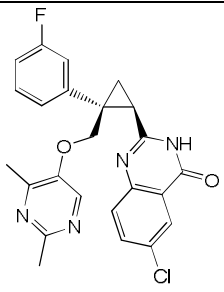
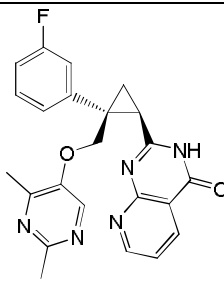


El compuesto Prep 14-6 (50 mg), 2-aminobenzamida (23,7 mg) y HATU (66,1 mg) se disolvieron en DMF (0,24 ml) y, después de ello, N,N-diisopropiletilamina (22,9 μ l) se añadió a la solución. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo se disolvió en alcohol isopropílico (3 ml). ter-butóxido de potasio (35,5 mg) se añadió a la solución y la mezcla obtenida se agitó luego bajo calentamiento a 100 °C durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Una gota de se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla obtenida se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 0 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (20,6 mg).

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,65 (dd, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,33 (t, J=5,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,75–2,79 (m, 1H), 4,43 (d, J=9,6, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,07 (tdd, J=8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (td, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,46–7,52 (m, 2H), 7,62–7,65 (m, 2H), 7,75 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Hz, 1H), 13,1 (brs, 1H).

$MS[M+H]^+ : 417$

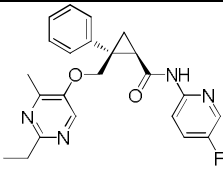
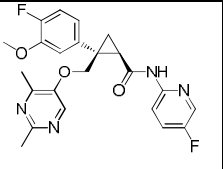
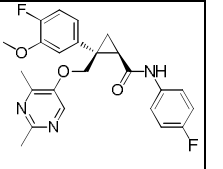
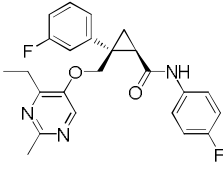
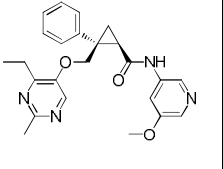
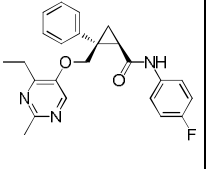
[Tabla 71]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	NMR (400MHz, CDCl ₃)y/o MS
311		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) (ppm): 1,68(dd, J=8,0,5,2Hz, 1H), 2,11(s, 3H), 2,31(t, J=5,2Hz, 1H), 2,45(s, 3H), 2,76(dd, J=8,0,6,0Hz, 1H), 4,40(d, J=10,0, 1H), 4,45(d, J=10,0Hz, 1H), 7,10(td, J=8,8,2,0Hz, 1H), 7,43(td, J=8,8,6,0Hz, 1H), 7,52(d, J=8,8Hz, 1H), 7,56(d, J=8,8Hz, 1H), 7,61(d, J=8,8Hz, 1H), 7,68(dd, J=8,8,2,4Hz, 1H), 7,78(s, 1H), 8,27(d, J=2,4Hz, 1H), 13,4(s, 1H). MS[M+H] ⁺ =451
312		MS[M+H] ⁺ =418

Los siguientes compuestos se sintetizaron haciendo reaccionar el ácido carboxílico descrito en los Ejemplos de producción con cualquier amina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

5

[Tabla 72]

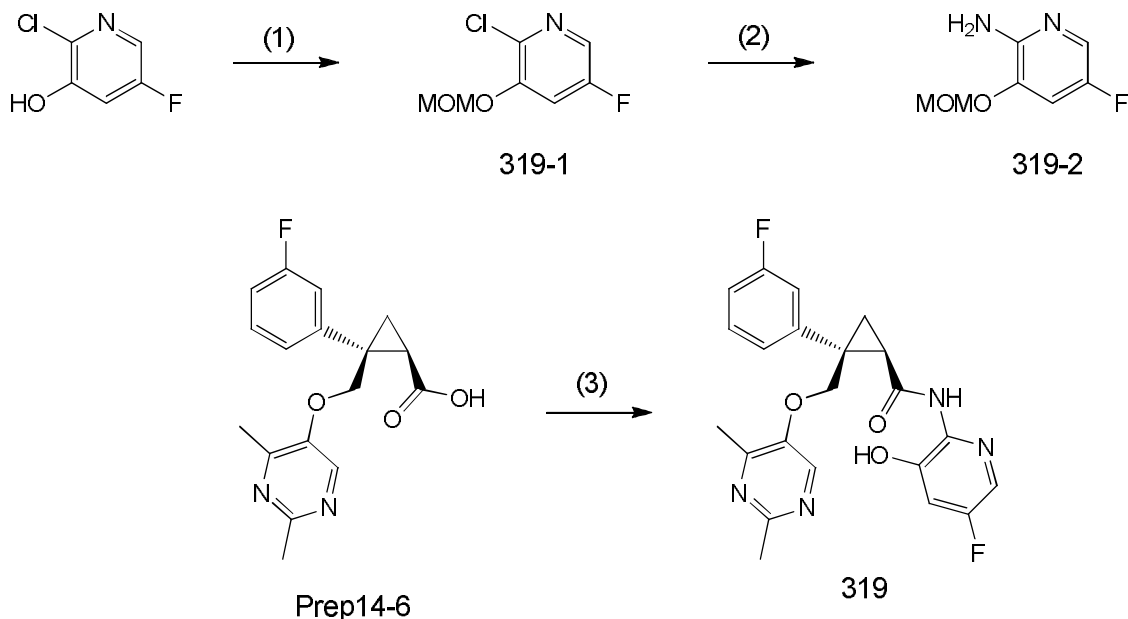
Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS	Ejemplo	Fórmula estructural, MS
313	 MS[M+H] ⁺ =407	314	 MS[M+H] ⁺ =441	315	 MS[M+H] ⁺ =440
316	 MS[M+H] ⁺ =424	317	 MS[M+H] ⁺ =407	318	 MS[M+H] ⁺ =423

Ejemplo 319

Síntesis de (1R,2S)-2-{{[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}}-N-(5-fluoro-3-hidroxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (319)

10

[Fórmula 94]



(1) 2-cloro-5-fluoro-3-(metoximetoxi)piridina (319-1)

- 5 Una solución en DMF (10 ml) de 2-cloro-5-fluoro-3-hidroxipiridina (500 mg) se enfrió hasta 0 °C. Hidróxido de sodio (60% de dispersión en aceite: 149 mg) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Clorometilmetiléter (293 µl) se añadió a la solución de reacción a la misma temperatura que la descrita con anterioridad y la mezcla obtenida se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora.
- 10 Dietil éter y agua se añadieron a la solución de reacción y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19 : 1 a 7 : 3), de modo de obtener el compuesto del título (598 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,52 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,32 (dd, J=9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=2,8, 0,8 Hz, 1H).

- 15 (2) 5-fluoro-3-(metoximetoxi)piridina-2-amina (319-2)

- Benzofenonaimina (55,3 µl), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (29,3 mg), ter-butóxido de sodio (22,6 mg) y Pd2DBA3 (15,3 mg) se añadieron a una solución toluénica (0,5 ml) del compuesto 319-1 (30 mg). La solución de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 3 horas. Éter dietílico se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se filtró con Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. Ácido clorhídrico 2 M (78,5 µl) se añadió a una solución en THF (1 ml) del residuo y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.
- 20 Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a acetato de etilo), de modo de obtener el compuesto del título (17 mg).

- 25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,49 (s, 3H), 4,52 (brs, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,09 (dd, J=9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J=2,6 Hz, 1H).

MS [M+H]⁺=173

(3) Síntesis de (1R,2S)-2-{{{[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi}metil}}-N-(5-fluoro-3-hidroxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (319)

- 30 Prep 14-6 (30 mg) se disolvió en DMF (0,6 ml). 5-fluoro-3-(metoximetoxi)piridin-2-amina (compuesto 319-2: 17 mg), HATU (39,7 mg) y N,N-diisopropiletilamina (15 µl) se añadieron a la solución y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de ello, se calentó hasta 40 °C y luego se agitó durante 22 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se filtró a través de un taco de NH gel
- 35

de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida. Después de ello, el residuo se disolvió en un solvente mixto de THF (0,5 ml)–metanol (0,5 ml) y ácido clorhídrico 5 M (0,5 ml) se añadió a la solución. La solución de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 30 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n–heptano : acetato de etilo = 9:1 a 1:9), de modo de obtener el compuesto del título (8,2 mg).

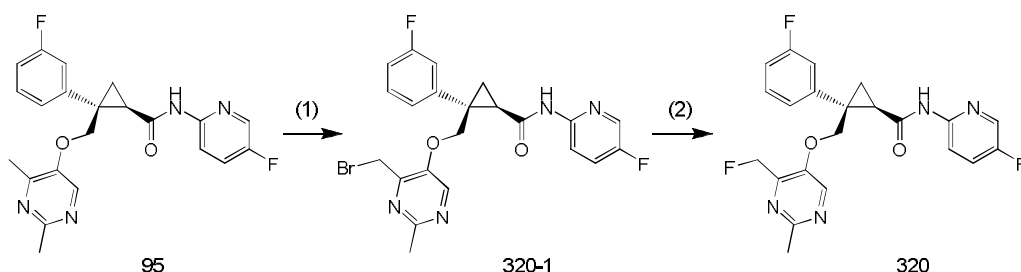
¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,74 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,97 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,22 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,42 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,00–7,05 (m, 2H), 7,18 (dt, J=9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (dt, J=6,6, 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,56 (brs, 1H), 10,43 (s, 1H).

MS[M+H]⁺=427

Ejemplo 320

Síntesis de (1R,2S)–2–{[(4–fluorometil–2–metilpirimidin–5–il)oxi]metil}–2–(3–fluorofenil)–N–(5–fluoropiridin–2–il)ciclopropancarboxamida (320)

[Fórmula 95]



(1) Síntesis de (1R,2S)–2–{[(4–bromometil–2–metilpirimidin–5–il)oxi]metil}–2–(3–fluorofenil)–N–(5–fluoropiridin–2–il)ciclopropancarboxamida (320–1)

Bromo (65,5 µl) se añadió a una solución en cloroformo (15 ml) del compuesto 95 (500 mg), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n–heptano:acetato de etilo =1:0 a 7:3), de modo de obtener un compuesto 317–1 (153 mg).

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,61–1,68 (m, 1H), 1,90–1,97 (m, 1H), 2,11–2,18 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 4,24 (t, J=11,8 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,97–7,05 (m, 1H), 7,19–7,41 (m, 4H), 8,03–8,10 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,35 (brs, 1H).

(2) (1R,2S)–2–{[(4–(fluorometil–2–metilpirimidin–5–il)oxi)metil}–2–(3–fluorofenil)–N–(5–fluoropiridin–2–il)ciclopropancarboxamida (320)

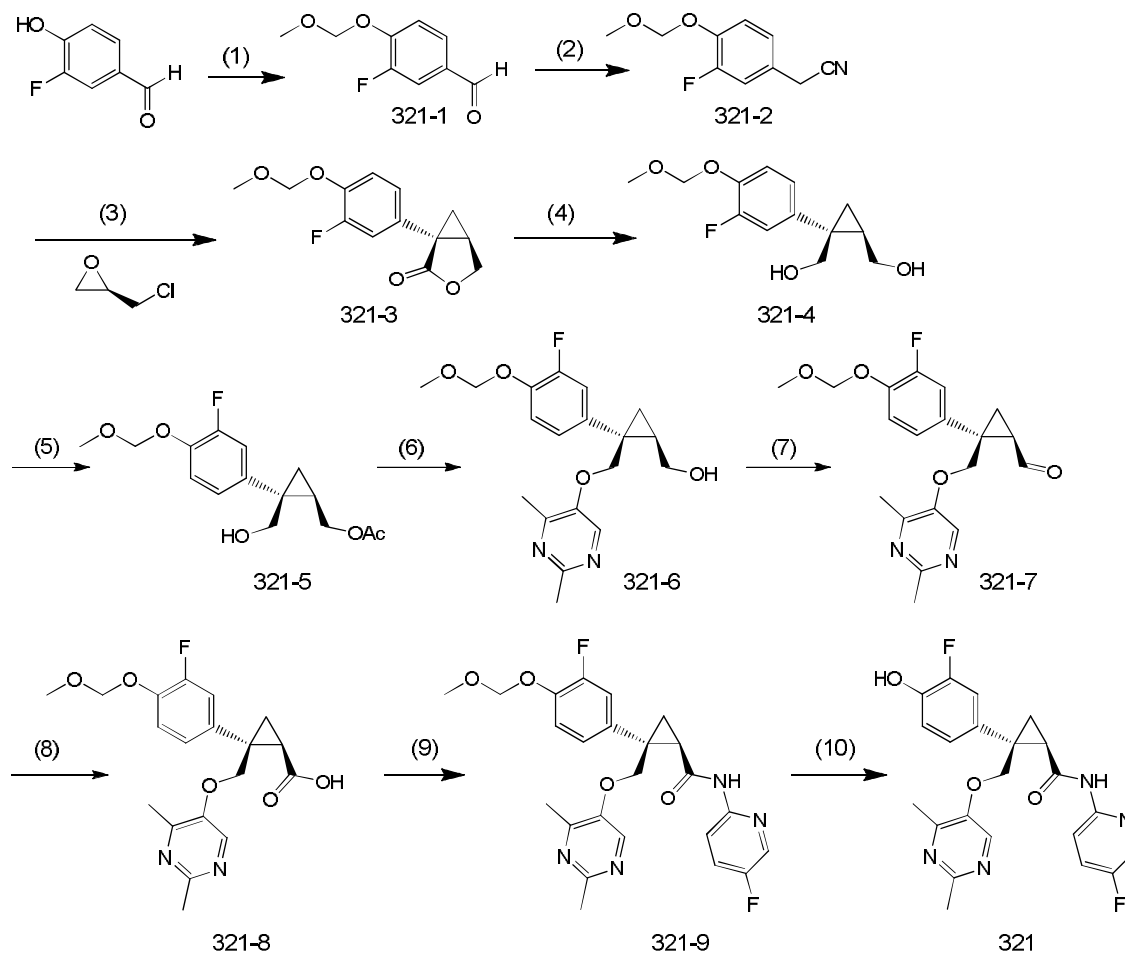
Fluoruro de potasio (17,8 mg) y 18–corona–6 (80,9 mg) se añadieron a una solución en acetonitrilo (10 ml) del compuesto 320–1 (50 mg) y la mezcla obtenida se agitó a 60 °C durante 8 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n–heptano:acetato de etilo =19:1 a 1:1), de modo de obtener el compuesto del título (3,03 mg).

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60–1,65 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,4 Hz, 1H), 2,09–2,16 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 4,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 5,20 (dd, J=22,8, 12,0 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=22,8, 12,0 Hz, 1H), 6,98–7,05 (m, 1H), 7,13–7,19 (m, 1H), 7,22–7,28 (m, 1H), 7,30–7,43 (m, 2H), 8,02–8,10 (m, 1H), 8,14 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H).

Ejemplo 321

Síntesis de (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (321)

[Fórmula 96]



5 (1) 3-fluoro-4-(metoximetoxi)benzaldehído (321-1)

N,N-diisopropiletilamina (23,7 ml) y éter clorometilmetílico (7,76 ml) se añadieron a una solución en diclorometano (130 ml) de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (13 g) bajo enfriamiento sobre hielo y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo =19:1 a 7:3), de modo de obtener el compuesto del título (17,4 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,54 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,31–7,36 (m, 1H), 7,60–7,65 (m, 2H), 9,88 (d, J=2,4 Hz, 1H)

(2) 2-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]acetonitrilo (321-2)

Borhidruro de sodio (2,15 g) se añadió a una solución en metanol-THF (20 ml–100 ml) del compuesto 321-1 (17,4 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (100 ml). Trietilamina (19,8 ml) y cloruro de metansulfonilo (8,05 ml) se añadieron a la solución, mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (100 ml). Yoduro de sodio (2,83 g) y cianuro de sodio (6,95 g) se añadieron a la solución y la mezcla obtenida se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de ello, cianuro de sodio (9,27 g) y dimetilsulfóxido (30 ml) se añadieron a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó a 100 °C durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Agua se

añadió al residuo y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo =1:0 a 1:1), de modo de obtener el compuesto del título (11,5 g).

- 5 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,52 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,01–7,06 (m, 1H), 7,09 (dd, J=11,4, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J=8,8 Hz, 1H)

(3) (1S,5R)-1-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (321-3)

- 10 NaHMDS (63,6 ml, 1,9 M) se añadió a una solución en THF (60 ml) del compuesto 321-2 (11,5 g), mientras la solución se agitaba a -15 °C. La mezcla obtenida se agitó a -15 °C durante 30 minutos y (R)-(-)-epiclorhidrina (4,61 ml) luego se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla obtenida se agitó a -15 °C durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una pequeña cantidad de agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol (90 ml) y solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (118 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 110 °C durante 5 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente. Después de ello, ácido clorhídrico 5 N (82,5 ml) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó a 50 °C durante 3 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con t-butilmetiléter y luego se recolectó por filtración. El sólido obtenido (5,58 g) se disolvió en diclorometano (60 ml). N,N-diisopropiletilamina (7 ml) y éter clorometilmetílico (2,24 ml) se añadieron a la solución, mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (7,09 g).

- 25 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (t, J=5,0 Hz, 1H), 1,57–1,63 (m, 1H), 2,50–2,57 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,29 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, J=9,2, 4,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,08–7,12 (m, 1H), 7,13–7,24 (m, 2H)

(4) (1S,2R)-1-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]ciclopropano-1,2-dimetanol (321-4)

- 30 Borhidruro de litio (918 mg) se añadió a una solución en THF-MeOH (100 ml-20 ml) del compuesto 321-3 (7,09 g), mientras la solución se agitaba a -30 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Agua se añadió a la solución de reacción. Después de ello, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo =9:1 a 3:7), de modo de obtener el compuesto del título (6,94 g).

- 35 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,77 (t, J=5,2 Hz, 1H), 1,06 (dd, J=8,6, 5,0 Hz, 1H), 1,60–1,68 (m, 1H), 2,60–2,65 (m, 1H), 2,88–2,96 (m, 1H), 3,35–3,45 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,52–3,59 (m, 1H), 4,10–4,24 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,06–7,18 (m, 3H)

(5) {(1R,2S)-2-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]-2-(hidroximetil)ciclopropil]acetato de metilo (321-5)

- 40 Acetato de vinilo (3,75 ml) y Resina acrílica de lipasa de candida antarctica (SIGMA, 0,35 g) se añadieron a una solución en THF (20 ml) del compuesto 321-4 (6,94 g) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (7,57 g).

- 45 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,79 (t, J=5,4 Hz, 1H), 1,12 (dd, J=9,0, 5,0 Hz, 1H), 1,52–1,67 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,65 (d, J=12,2 Hz, 1H), 3,95 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,02 (dd, J=12,0, 10,0 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=12,0, 5,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,00–7,16 (m, 3H)

(6) {(1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil}-2-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]ciclopropil}metanol (321-6)

- 50 Diisopropil dicarboxilato (6,04 ml) se añadió gota a gota a una solución en THF (100 ml) del compuesto 321-5 (7,57 g), trifenilfosfina (7,99 g) y 2,4-dimetil-pirimidin-5-ol (3,15 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después de ello, n-heptano/acetato de etilo (5/1) se añadió al residuo y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido formado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo =1:0 a 1:1). El compuesto obtenido se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió solución acuosa 1 N de NaOH (50 ml) a la solución y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se destiló a presión reducida. Después de ello, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y

se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo =9:1 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (7,4 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95 (t, J=5,8 Hz, 1H), 1,15–1,30 (m, 1H), 1,72–1,83 (m, 1H), 2,16 (dd, J=5,2, 3,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,50–3,59 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,02–4,10 (m, 2H), 4,39 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,08–7,22 (m, 3H), 8,00 (s, 1H)

(7) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]ciclopropanocarbaldehído (321-7)

Una solución en diclorometano (20 ml) de dimetilsulfóxido (5,8 ml) se añadió gota a gota a una solución en diclorometano (100 ml) de cloruro de oxalilo (3,45 ml), mientras la solución se agitaba a -78 °C. La mezcla obtenida se agitó a -78 °C durante 10 minutos y una solución en diclorometano (30 ml) del compuesto 321-6 (7,4 g) luego se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla obtenida se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después de ello, trietilamina (17,1 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas, mientras se calentaba hasta 0 °C. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (7,8 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50–1,70 (m, 1H), 1,95 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,42–2,50 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 4,16 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,40 (d, J=9,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,10–7,24 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 9,85 (d, J=3,2 Hz, 1H)

(8) Ácido (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]ciclopropancarboxílico (321-8)

2-metil-2-butenol (11,5 ml) y dihidrógeno-fosfato de sodio (3,89 g) se añadieron a una solución en acetona-agua (100 ml–25 ml) del compuesto 321-7 (7,8 g). La solución de reacción se enfrió en hielo. Clorito de sodio (3,91 g) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo =9:1 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (4,57 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49–1,55 (m, 1H), 1,70–1,76 (m, 1H), 2,18–2,25 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,40–4,50 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,13–7,29 (m, 3H), 8,18 (s, 1H)

(9) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (321-9)

El compuesto del título 321-9 (1,01 g) se obtuvo haciendo reaccionar el compuesto 321-8 (1,00 g) y 2-amino-5-fluoropiridina (328 mg) por medio del mismo método que el del Ejemplo 51 (con HATU como agente de reacción).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,57–1,64 (m, 1H), 1,86–1,92 (m, 1H), 2,05–2,10 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,38 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,12–7,28 (m, 3H), 7,35–7,43 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03–8,09 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,35 (s, 1H)

MS[M+H]⁺=471

(10) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (321)

El ácido clorhídrico 5 N (15 ml) se añadió a una solución en THF (15 ml) del compuesto 321-9 (1,01 g) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio se añadió a la solución de reacción bajo enfriamiento sobre hielo para neutralización y la mezcla luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetato de etilo y se recolectó por filtración, de modo de obtener el compuesto del título 321 (721 mg).

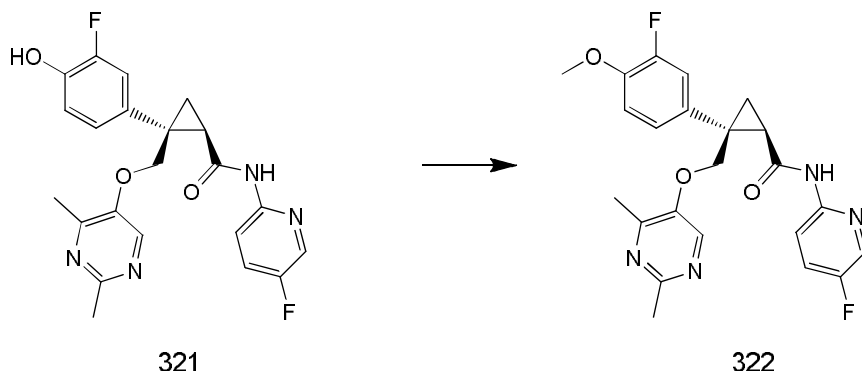
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,47–1,55 (m, 1H), 1,78–1,85 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,40–2,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,85–6,93 (m, 1H), 7,15–7,22 (m, 1H), 7,27–7,34 (m, 1H), 7,43–7,52 (m, 1H), 7,89–7,97 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, J=3,2 Hz, 1H)

MS[M+H]⁺=427

Ejemplo 322

Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (322)

[Fórmula 97]



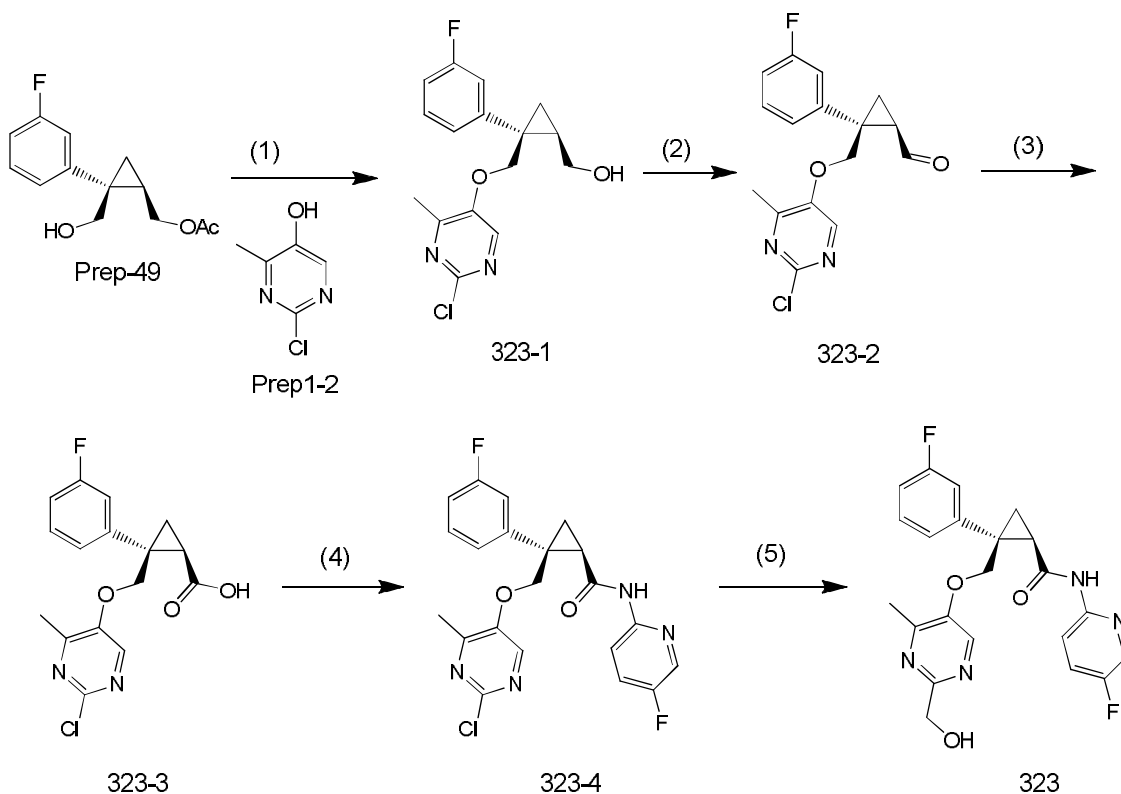
Carbonato de cesio (172 mg) y yoduro de metilo (26,8 μ l) se añadieron a una solución de DMF (5 ml) del compuesto 321 (150 mg) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 9:1 a 2:3), de modo de obtener el compuesto del título (70 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,58 (dd, $J=7,8, 5,4$ Hz, 1H), 1,88 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 2,03–2,10 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,89 (s, 3H), 4,38 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,13–7,23 (m, 2H), 7,35–7,42 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=9,6, 3,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,49 (brs, 1H)

Ejemplo 323

Síntesis de (1R,2S)-2-((3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[2-hidroximetil-4-metilpirimidin-5-il]oxi]metil]ciclopropancarboxamida (323)

[Fórmula 98]



(1) ((1R,2S)-2-((2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)oxi)metil)-2-(3-fluorofenil)ciclopropil}metanol (323-1)

Diisopropilazodicarboxilato (5,39 ml) se añadió a una solución en THF (45 ml) de Prep 49 (5,58 g), Prep 1-2 (2,81 g) y trifenilfosfina (6,14 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Una pequeña cantidad de agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se concentró a presión reducida. n-Heptano/acetato de etilo (5/1) se añadió al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido formado se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol-THF (45 ml-45 ml). Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a la solución y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se destiló a presión reducida. Después de ello, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 9:1 a 2:3), de modo de obtener el compuesto del título (5,67 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,99-1,05 (m, 1H), 1,25-1,33 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,42 (dd, J=9,6, 3,6 Hz, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H), 7,93 (s, 0,5H), 7,97 (s, 0,5H)

(2) (1R,2S)-2-[[[(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarbaldehído (323-2)

Una solución en diclorometano (25 ml) de dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió gota a gota a una solución en diclorometano (100 ml) de cloruro de oxalilo (2,98 ml), mientras la solución se agitaba a -78 °C. La mezcla obtenida se agitó a -78 °C durante 10 minutos y una solución en diclorometano (25 ml) del compuesto 323-1 (5,67 g) luego se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla obtenida se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después de ello, trietilamina (14,7 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas, mientras se calentaba hasta 0 °C. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (7,12 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (dd, J=8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 4,24 (dd, J=10,0, 3,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=9,8, 3,4 Hz, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,89 (s, 0,5H), 7,93 (s, 0,5H), 9,94 (s, 1H)

(3) Ácido (1R,2S)-2-[[[(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (323-3)

2-metil-2-butenol (11,7 ml) y dihidrógeno-fosfato de sodio (3,98 g) se añadieron a una solución en acetona-agua (80 ml-20 ml) del compuesto 323-2 (7,1 g). La solución de reacción se enfrió en hielo. Cloruro de sodio (4 g) se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 9:1 a 3:7), de modo de obtener el compuesto del título (5,77 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,62-1,69 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 2,21-2,29 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,33 (td, J=8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,5H)

MS[M+H]⁺=337

(4) (1R,2S)-2-[[[(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (323-4)

El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar el ácido carboxílico 323-3 y 2-amino-5-fluoropiridina por medio del mismo método que el del Ejemplo 51.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,61-1,69 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,92 (s, 0,5H), 7,96 (s, 0,5H), 8,02-8,09 (m, 1H), 8,13 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,33 (brs, 1H)

(5) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[[(2-hidroximetil-4-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxamida (323)

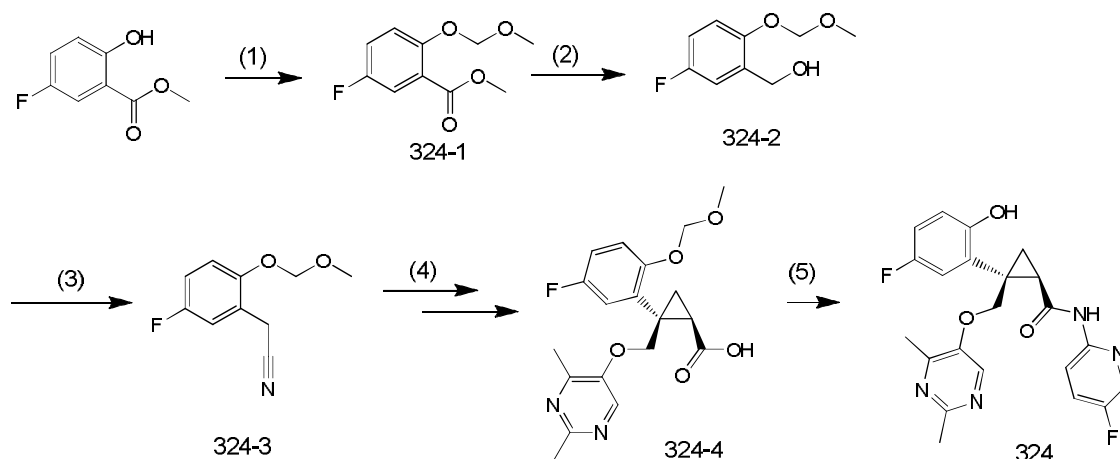
(dimetilsililoximetil)tri-n-butilestano de ter-butilo (Tetrahedron Vol. 45, No. 4, 993-1006: 121 mg) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (13,4 mg) se añadieron a una solución en N-metilpirrolidona (2,5 ml) del compuesto 323-4 (100 mg) y la mezcla obtenida se agitó a 140 °C durante 6 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente. Después de ello, THF (2 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF 1 M: 232 µl) se añadieron a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 19:1 a 1:1), de modo de obtener el compuesto del título (26,6 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (dd, J=8,4, 5,6 Hz, 1H), 1,93 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,08–2,18 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 4,46 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,66 (2H, s), 6,98–7,05 (m, 1H), 7,14–7,30 (m, 2H), 7,32–7,43 (m, 2H), 8,03–8,09 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,14 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,30 (brs, 1H)

Ejemplo 324

- 5 Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-6-hidroxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (324)

[Fórmula 99]



- 10 (1) 5-fluoro-2-(metoximetoxi)benzoato de metilo (324-1)

N,N-diisopropiletilamina (15,4 ml) y éter clorometilmetílico (4,91 ml) se añadieron a una solución en diclorometano (100 ml) de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (10 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (12,4 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,52 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,11–7,22 (m, 2H), 7,47–7,52 (m, 1H)

- (2) [5-fluoro-2-(metoximetoxi)fenil]metanol (324-2)

Hidruro de litio y aluminio (2,2 g) se añadió a una solución en THF (200 ml) del compuesto 324-1 (12,4 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió hielo en porciones a la solución de reacción y se descompuso exceso de hidruro de litio y aluminio. Después de ello, una pequeña cantidad de solución al 27% de amonio y Celite se añadieron al residuo y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Sulfato de magnesio se añadió a la solución de reacción y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo = 1:0 a 3:1), de modo de obtener el compuesto del título (5,23 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,48 (s, 3H), 4,68 (d, J=6,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,92 (td, J=8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,03–7,10 (m, 2H)

- (3) 2-[5-fluoro-2-(metoximetoxi)fenil]acetonitrilo (324-3)

Trietilamina (5,95 ml) y cloruro de metansulfonilo (2,42 ml) se añadieron a una solución en diclorometano (60 ml) del compuesto 324-2 (5,23 g), mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa de cloruro de sodio saturado se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (30 ml). Cianuro de sodio (2,09 g) y yoduro de sodio (851 mg) se añadieron a la solución y la mezcla obtenida se agitó a 90 °C durante 3 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 1:0 a 4:1), de modo de obtener el compuesto del título (4,33 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,49 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,95–7,02 (m, 1H), 7,08–7,13 (m, 2H)

(4) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-[3-fluoro-6-(metoximetoxi)fenil]ciclopropancarboxílico (324-4)

5 El compuesto del título se sintetizó en el compuesto 324-3 de acuerdo con el método de Ejemplo de producción 321 (3)–(8).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (dd, J=8,2, 5,0 Hz, 1H), 1,77 (dd, J=6,2, 5,4 Hz, 1H), 2,18 (dd, J=8,4, 6,4 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,23 (q, J=6,8 Hz, 2H), 6,95 (ddd, J=8,8, 7,6, 3,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H)

10 (5) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-[3-fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (324)

El compuesto del título se sintetizó en el ácido carboxílico 328-4 de acuerdo con el método de Ejemplo 3 (1)–(2).

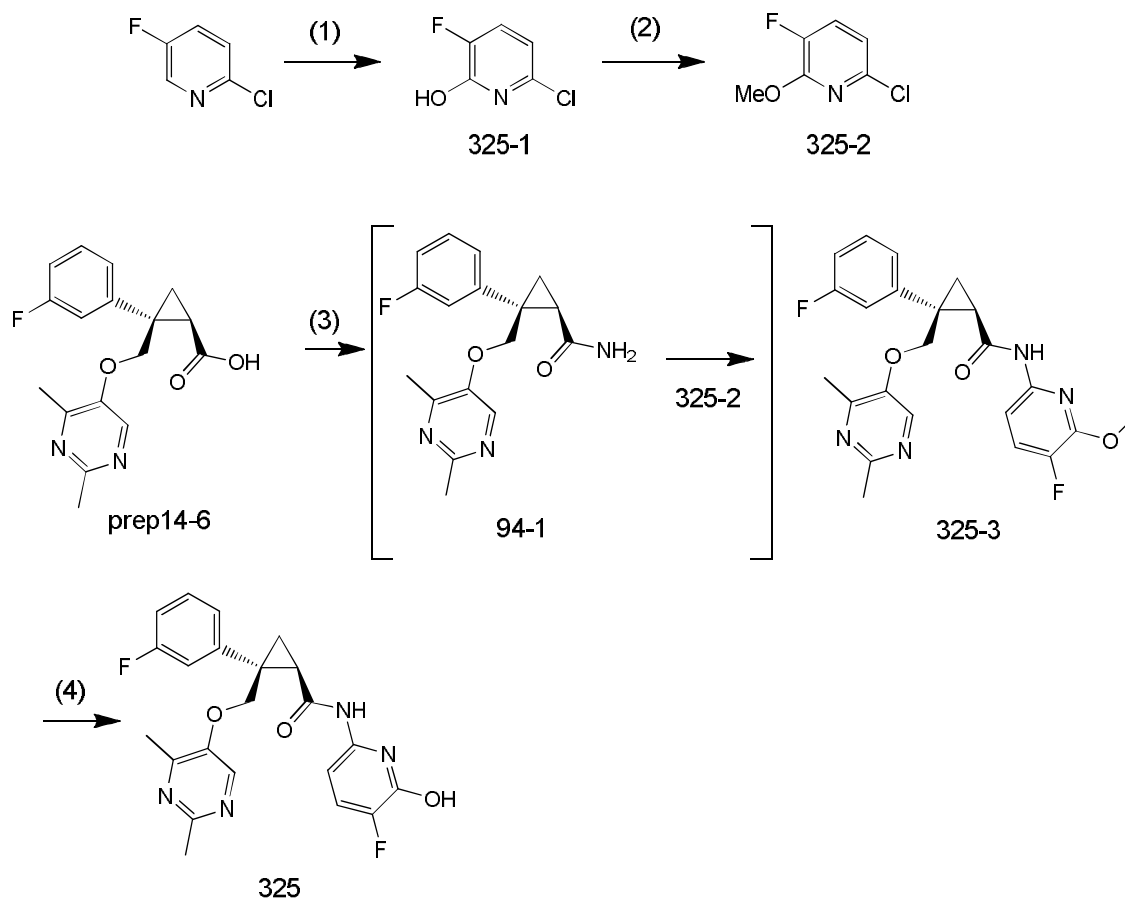
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,55–1,66 (m, 1H), 1,92–1,97 (m, 1H), 2,07–2,16 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,46 (dd, J=11,6, 9,2 Hz, 2H), 6,86–7,06 (m, 4H), 7,36–7,45 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,06–8,15 (m, 1H), 8,14 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,62 (brs, 1H)

15 MS[M+Na]⁺=448

Ejemplo 325

Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (325)

[Fórmula 100]



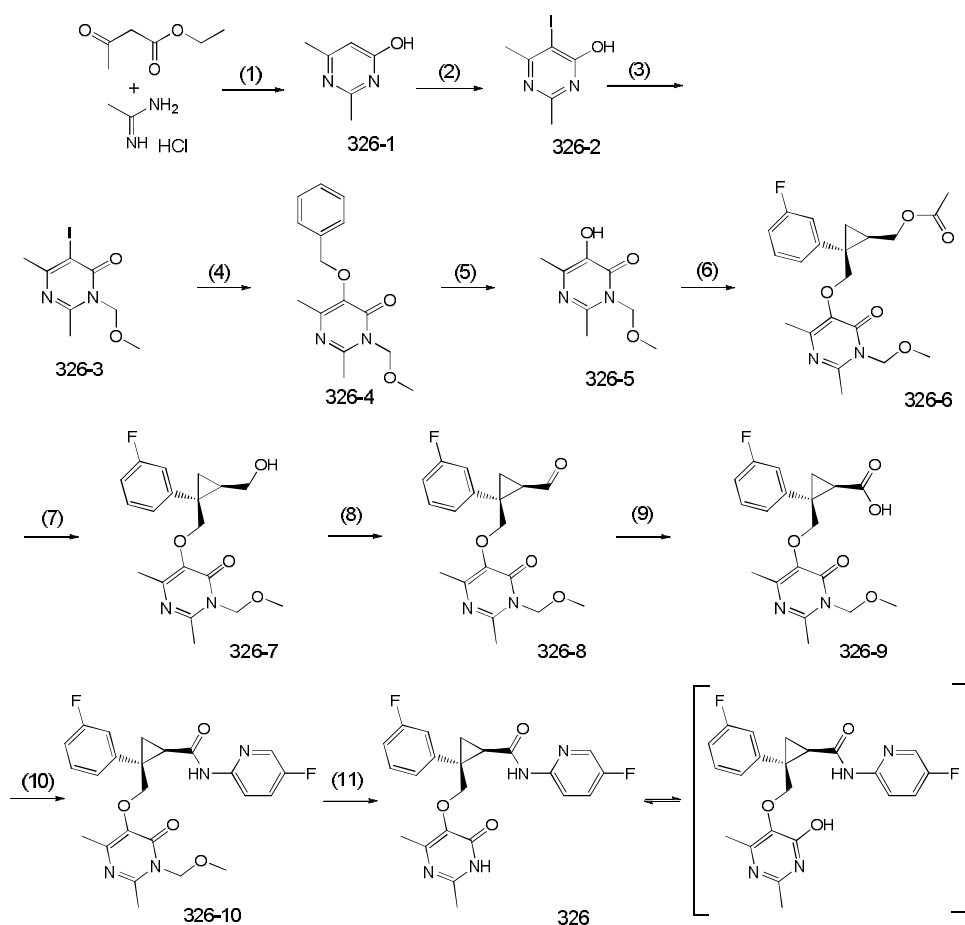
20

(1) Ácido 6-cloro-3-fluoropiridin-2-ol (325-1)

3-cloroperoxisulfónico (21 g) se añadió a una solución en diclorometano (200 ml) de 2-cloro-3-fluoropiridina (10 g) y la mezcla obtenida se agitó a 65 °C durante 8 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo. Una solución

- acuosa saturada de tiosulfato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó durante 20 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con *t*-butil metil éter/*n*-heptano (1/1) y el sólido se recolectó por filtración. El sólido
- 5 obtenido se disolvió en THF (150 ml). Trietilamina (13,2 ml) y anhídrido de ácido trifluoroacético (33,2 ml) se añadieron a la solución, mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una pequeña cantidad de se añadió agua a la solución de reacción. Después de ello, una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N se añadió a la mezcla, mientras se agitaba la solución bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución
- 10 de reacción se convirtió en el rango ácido moderado por adición de ácido acético y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-heptano:acetato de etilo = 19:1 a 1:1). El sólido obtenido se lavó con *t*-butil metil éter/*n*-heptano (1/1) y luego se recogió por filtración, de modo de obtener el compuesto del título (2,6 g).
- 15 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,24–7,33 (m, 1H)
- (2) 6-cloro-3-fluoro-2-metoxipiridina (325-2)
- Yoduro de metilo (262 μ l) y carbonato de plato (1,12 g) se añadieron a una solución en cloroformo (3 ml) del compuesto 325-1 (300 mg) y la mezcla obtenida se agitó a 40 °C durante 5 horas. La temperatura de la solución de
- 20 reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-heptano:acetato de etilo = 1:0 a 1:1), de modo de obtener el compuesto del título (86 mg).
- 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,03 (s, 3H), 6,86 (dd, J=8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=9,6, 8,0 Hz, 1H)
- (3) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (325-3)
- 25 El compuesto del título se sintetizó en el compuesto 94-1 y el compuesto 325-2 por medio del mismo método que el del Ejemplo 73.
- 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,61–1,67 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,4 Hz, 1H), 2,05–2,16 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,42 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,97–7,05 (m, 1H), 7,16–7,22 (m, 1H), 7,23–7,40 (m, 3H), 7,55 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,94–8,03 (m, 1H)
- 30 MS[M+Na]⁺=441
- (4) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida (325)
- Una mezcla del compuesto 325-3 (70 mg) y clorhidrato de piridina (367 mg) se agitó a 115 °C durante 2,5 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente. Después de ello, se añadió agua a la
- 35 solución de reacción y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. El solvente se destiló. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-heptano:acetato de etilo (19:1 a 0:1) a acetato de etilo:metanol (9:1)). El producto purificado obtenido luego se repurificó por gel TLC preparativa de sílice (acetato de etilo:metanol = 19:1), de modo de obtener el compuesto del título (30 mg).
- 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60–1,67 (m, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,35 (dd, J=8,4, 6,0 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 4,46 (dd, J=21,6, 9,6 Hz, 2H), 6,89–7,01 (m, 2H), 7,12–7,32 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 10,6 (brs, 1H)
- 40 MS[M+Na]⁺=427
- Ejemplo 326
- Síntesis de (1R,2S)-2-[(2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (326)
- 45

[Fórmula 101]



(1) 2,6-dimetilpirimidin-4-ol (326-1)

Se añadió sodio (3,6 g) en porciones a etanol (92 ml) durante 2 horas, mientras la solución se agitaba a temperatura ambiente. Después de ello, acetoacetato de etilo (10 ml) y clorhidrato de acetamidina (7,42 g) se añadieron a la solución de reacción y la mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 9 horas y la temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente. Ácido clorhídrico concentrado se añadió a la solución de reacción, de modo que el valor pH se ajustó a aproximadamente 5. La mezcla obtenida se concentró a presión reducida, de modo de obtener un compuesto del título crudo (25,6 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,30 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 6,17 (s, 1H)

(2) 5-Yodo-2,6-dimetilpirimidin-4-ol (326-2)

El compuesto crudo 326-1 (25,6 g) se disolvió en una solución acuosa 1,25 N de hidróxido de sodio (140 ml). Yodo (19,9 g) se añadió a la solución y la mezcla obtenida luego se agitó a 120 °C durante 2 horas. La temperatura de la solución de reacción retornó a temperatura ambiente y la solución de reacción luego se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (14,5 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,49 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 12,8 (brs, 1H)

(3) 5-Yodo-3-(metoximetil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (326-3)

N,N-diisopropiletilamina (13,1 ml) se añadió a una solución en diclorometano (100 ml) del compuesto 326-2 (14,5 g). Clorometil metil éter (4,85 ml) se añadió a la solución de reacción, mientras la solución se agitaba a -40 °C. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano:acetato de etilo = 19:1 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (10,6 g) y 5-iodo-4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilpirimidina (2,55 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 5,52 (s, 2H)

(4) 5-(benciloxi)-3-(metoximetil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (326-4)

El compuesto 326-3 (4,78 g) se disolvió en tolueno (130 ml). Carbonato de cesio (10,6 g), 1,10-fenantrolina (4,41 g) y yoduro de cobre (3,1 g) se añadieron a la solución y la mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos. Después de ello, alcohol bencílico (5,28 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla obtenida se agitó a 110 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 19:1 a 1:2), de modo de obtener el compuesto del título (1,42 g).

MS[M+H]⁺=275.

(5) 5-hidroxi-3-(metoximetil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (326-5)

El compuesto 326-4 (1,42 g) se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Paladio sobre carbón (700 mg) se añadió a la solución y la mezcla obtenida se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se concentró a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título crudo (954 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,07 (brs, 1H).

(6) [(1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-([1-(metoximetil)-2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]oxi)metil]ciclopropil]acetato de metilo (326-6)

Una solución en THF (5 ml) de Prep 49 (1,36 g) se añadió a una solución en THF (15 ml) del compuesto 326-5 (954 mg). Después de ello, trifenilfosfina (1,63 g) se añadió a la mezcla y diisopropilazodicarboxilato (1,9 M, 3,27 ml) se añadió gota a gota a la mezcla bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura que la descrita con anterioridad durante 2 horas, luego se calentó a temperatura ambiente y se calentó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9:1 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (1,0 g).

MS[M+Na]⁺=427.

(7) 5-[(1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)ciclopropil]metoxi]-3-(metoximetil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (326-7)

Una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,36 ml) se añadió a una solución etanólica (10 ml) del compuesto 326-6 (1,0 g). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, se añadió agua la solución de reacción y cloroformo se añadió a la mezcla obtenida para llevar a cabo la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio. Se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 2:1 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (895 mg).

MS[M+Na]⁺=385.

(8) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-([1-(metoximetil)-2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]oxi)metil]ciclopropanocarbaldehído (326-8)

Un reactivo de Dess-Martin se añadió a una solución en diclorometano (15 ml) del compuesto 326-7 (895 mg) bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y una solución mixta de una solución acuosa de bicarbonato de sodio-solución acuosa de sulfito de sodio luego se añadió a la mezcla de reacción bajo enfriamiento en hielo. La mezcla obtenida se agitó en este estado durante 30 minutos y diclorometano luego se añadió a la mezcla de reacción para llevar a cabo la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 3 : 1 a 0:1), de modo de obtener el compuesto del título (779,5 mg).

MS[M+H]⁺=361.

(9) Ácido (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-([1-(metoximetil)-2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]oxi)metil]ciclopropanocarboxílico (326-9)

2-metil 2-butenol (1,14 ml), dihidrógeno-fosfato de sodio (389 mg) y clorito de sodio (305 mg) se añadieron a un solvente mixto de acetona-agua (8 ml-2 ml) del compuesto 326-8 (779 mg). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se añadió agua a la solución de reacción y cloroformo se añadió a la solución de reacción para llevar a cabo la separación de líquidos y la extracción. Una pequeña cantidad de ácido clorhídrico 1 N se añadió al extracto obtenido y cloroformo luego se añadió a la solución de reacción para llevar a cabo la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, de modo de obtener un producto crudo del ácido carboxílico del título (814 mg).

MS[M+H]⁺=377.

(10) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-([1-(metoximetil)-2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]oxi)metil)ciclopropancarboxamida (326-10)

5 2-amino-5-fluoropiridina (17,9 mg), HATU (60,7 mg) y N,N-diisopropiletilamina (27,7 µl) se añadieron a una solución mixta de diclorometano (1,3 ml)-DMF (2,6 ml) del compuesto 326-9 (50 mg). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la reacción se controló luego por LC-MS. 2-amino-5-fluoropiridina luego se añadió en una cantidad de 2 equivalentes (30 mg) y la mezcla obtenida se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua se añadió a la solución de reacción y éter dietílico se añadió a la mezcla obtenida para llevar a cabo la separación de líquidos y la extracción. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 9 : 1 a 1 : 2), de modo de obtener el compuesto del título (41 mg).

MS[M+Na]⁺=493.

15 (11) (1R,2S)-2-([(2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi]metil)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida (326)

Una solución mixta de etanol (3 ml)-ácido clorhídrico concentrado (1 ml) del compuesto 330-10 (150 mg) se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio gota a gota a la solución de reacción. El cristal precipitado se filtró, se lavó con agua y luego se lavó con una solución de t-butil metil éter-heptano (1 : 1). El cristal que se había recolectado por filtración se secó a presión reducida, de modo de obtener el compuesto del título (62 mg).

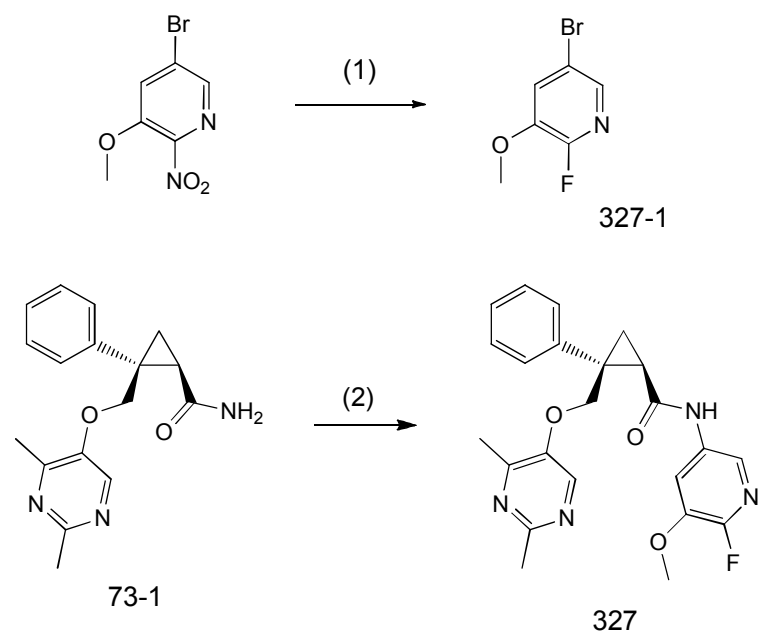
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1H), 1,52 (t, J=4,4 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,2 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,49-7,50 (m, 1H), 7,52-7,72 (m, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H), 8,31 (d, J=3,2 Hz, 1H), 11,1 (s, 1H), 12,2 (brs, 1H).

MS[M+Na]⁺=449.

25 Ejemplo 327

Síntesis de (1R,2S)-2-([(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil)-N-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (327)

[Fórmula 102]



30

(1) Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-5-metoxipiridina (327-1)

Fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M de THF: 3,9 ml) se añadió a una solución en DMF (5 ml) de 5-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (CAS N.º 152684-26-9) (450 mg) y la mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 72 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano : acetato de etilo = 10 : 1 a 2 : 1), de modo de obtener el compuesto del título (258 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,91 (s, 3H), 7,39 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,80 (t, J=2,4 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropancarboxamida (327)

Una solución en 1,4-dioxano (3 ml) de carboxamida 73-1 (50 mg), el compuesto 327-1 (48 mg), xantphos (29 mg), trifosfato de potasio (71 mg) y Pd2DBA3 (15 mg) se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 15 horas. Agua se añadió a la solución de reacción y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano a n-heptano : acetato de etilo = 1 : 2), de modo de obtener el compuesto del título (5,9 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,54 (t, J=2,4 Hz, 1H), 7,71 (brs, 1H), 7,93 (dd, J=9,2, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

MS[M+Na]⁺=423

Ejemplo de ensayo

1. Medición de la capacidad de unión del receptor de orexina

El ensayo se llevó a cabo usando una placa flash de 96 cavidades Wheat Germ Agglutinin Flash Plate (PerkinElmer). El volumen en una cavidad de ensayo simple era de 100 µl y la composición de la solución de reacción era la siguiente:

25 mM de HEPES (pH 7,5), 1 mM de CaCl₂, 4,5 mM de MgCl₂, 0,5% de BSA (albúmina de suero bovino), 0,1% de azida sódica, 0,05% de Tween-20 y 0,2% de DMSO.

Se prepararon membranas celulares de células CHO recombinantes que expresaban OX2 o OX1. Las membranas celulares se usaron en una cantidad de 5 µg de proteína/ensayo. El compuesto de ensayo en diversas concentraciones y 0,2 nM [¹²⁵I]-OX-A como trazador se añadieron a las membranas celulares y luego se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completar la reacción, la solución de reacción como un todo se descartó y las cavidades se lavaron luego una vez con 200 µl de buffer de lavado (25 mM de HEPES (pH 7,5), 1 mM de CaCl₂, 5 mM de MgCl₂, 0,5% de BSA, 0,1% de azida sódica, 0,05% de Tween-20 y 525 mM de cloruro de sodio). Finalmente, se midió la radiactividad de cada cavidad usando un contador de centelleo (TopCount, PerkinElmer). Los resultados obtenidos se muestran en términos de valores de IC₅₀ (nM) en la siguiente tabla.

[Tabla 73–1]

Ejem- plo/ Ejemplo de Referencia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50) nM	Ejem- plo/ Ejemplo de Referencia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50)nM	Ejem- plo/ Ejemplo de Referencia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50) nM
1	139	6,8	53	261	18	103	2943	96
2	296	19	57	532	35	104	4	4,3
4	55	38	58	1928	89	105	195	18
5	145	38	59	1407	51	106		19
10	228	31	60	>2000	105	107		41
11	279	53	61	874	16	108		73
12	247	53	64	74	15	109	12	5,8
13	1235	71	65	1034	81	110	340	110
14	302	16	66	398	50	111	34	6,0
15	213	41	68	140	56	112	1022	18
16	40	1,9	69	126	34	115		21
17	294	38	70	704	41	116		14
18	344	33	71	52	5,1	117	19	4,0
19	93	10	72	202	31	118	342	24
22	273	17	73	3,4	5,7	119	21	5,2
23	1697	67	74		60	120	123	7,0
24	28	7,0	76–1	489	61	121	10	3,1
25	927	59	76–2	914	47	122	<20	7,0
26	20	3,7	77	41	24	123		29
27	169	15	78	662	94	124		31
28	1702	101	79	90	26	125	1045	84
29	459	55	80	54	16	126	100	107
30	78	12	81	2592	63	127	1099	80
31	222	26	82	2,4	3,7	128	231	75
32	15	3,5	83		14	129	1,0	1,5
33	209	15	84	6	3,0	130	22	4,0
34	430	18	85	4	5,0	131	89	5,0
35	558	43	86	6,3	6,1	132	18	4,0
36	9	3,0	87	43	10	133	7	3,0
37	41	8,0	88	267	13	134	<2	4,0
38	518	29	89	161	14	135	14	8,0
39	354	6,0	90	2058	95	136		15,0
40	172	9,0	91	215	22	137	97	4,0
41	125	8,0	92	23	8,0	138	2,6	2,4
42	374	12	93	54	9,0	139	22	3,3
43	86	7,0	94	2,8	2,3	140	44	8,9
44		26	95	13,4	5,2	141	9	1,3
45	13,9	6,2	96	32	5,0	142	331	36
46	423	43	97	105	21	143		14
47	228	29	98	18	10	144		12
49	65	23	99	644	58	145		9
50	12	13	100	40	7,6	146		37
51	6,4	3,9	101	290	84	147		69
52	37	28	102	50	23	148		20

[Tabla 73–2]

Ejem- plo/ Ejemplo de Referencia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50) nM	Ejem- plo/ Ejemplo de Referencia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50) nM	Ejem- plo/ Ejem- plo de Referencia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50) nM
149		10	193	36	8,0	237		31
150		10	194	7	3,0	238		15
151	102	25	195	6	3,0	239		7,0
152	58	36	196	9	4,0	240	8,7	2,9
153	447	32	197		7,0	241	2	2,2
154	6	7,0	198	5	4,0	242	6	4,0
155	10	6,0	199	2	2,0	243	2	3,3
156	42	13	200	67	12	244	3	5,3
157	397	69	201	5	4,0	245	64	10
158	180	27	202	14	2,0	246	16	4,0
159	624	62	203	215	8,0	247	22	3,0
160	389	28	204	22	5,0	248	10	3,0
161	50	12	205	9	6,0	249		17
162	65	13	206		27	250		14
163	<20	10	207	110	9,0	251		30
164	3	6,0	208		11	252		18
165	29	7,0	209		48	253		41
166	50	7,0	210		>60	254	109	11
167	38	10	211	20	4,0	255		27
168	15	4,0	212	4	7,0	256	12	5,0
169	14	4,0	213	14	11	257		84
170		7,0	214		7,0	258		>60
171	43	11	215		12	259		>60
172		28	216		7,0	260	>2000	70
173	3,6	3,3	217		21	262	85	51
174	33	55	218	10	3,0	263	82	17
175	62	35	219	10	3,0	264	792	23
176	137	26	220		21,0	265	43	10
177	334	84	221	<2	3,0	266	30	2,7
178	769	60	222		68,0	267	118	64
179	167	29	223		34	268	164	36
180	231	33	224		27	269	264	23
181	118	100	225	6	3,0	270	264	58
182	99	21	226		7,0	271	18	5,0
183	337	42	227		14	273	69	10
184	784	21	228		45	274	59	19
185	24	7,0	229	19	4,0	276	3213	76
186	22	7,0	230		16	277	2214	104
187		16	231		7,0	278	76	10
188		61	232	1	3,0	279	24	3,2
189	7	4,1	233		6,0	280	24	21
190	11	5,0	234	<2	4,0	282	21	2,4
191	1	1,0	235		6,0	283	172	9,0

[Tabla 73–3]

Ejem- plo/ Ejem- plo de Refer- encia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50) nM	Ejem- plo/ Ejem- plo de Refer- encia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50) nM	Ejem- plo/ Ejem- plo de Refer- encia N.º	OX1 (IC50) nM	OX2 (IC50) nM
285	77	16	303	75	3,0	316	7	1,1
286	>200	4,5	304		90	317	451	20
291	>200	49	306	15	8,0	318	135	11
292	240	34	307		33	319	>200	128
293	79	9,0	308		31	320	12,3	2,3
294	>200	14	309		10	321	20	7,0
295	5	6,0	310	40	13	322	30	7,0
296	>200	8,0	311	23	3,1	323	32,6	2,6
299	304	46	312	136	62	324	113	5,9
300	495	34	313	224	107	325	158	20
301	175	28	314		173	326	123	6,0
302	8	3,0	315		208	327	192	3,0

2. Medición de antagonismo (ensayo PLAP)

La función antagonista del compuesto de la presente invención para evitar la activación de OX2 y OX1 por orexin-A (OX-A), que es un agonista de péptido natural, se midió usando un ensayo reportero a base de células. Se usó una línea celular HEK-293 que expresaba OX2 humano genéticamente recombinante (N.º de acceso NM_001526,3) o una línea celular HEK-293 que expresaba OX1 humano genéticamente recombinante (N.º de acceso NM_001525,2), que tenía pBabeCLIH como vector de expresión. Las células se plaquearon a una densidad de 10.000 células/cavidad en una placa no recubierta de 96 cavidades en medio Dulbecco's modified Eagle (Sigma Cat N.º D6046: contenía 10% v/v de suero bovino fetal inactivado con calor). Las células se cultivaron a 37 °C durante la noche, de modo que se pudieron adherir a la placa. Al día siguiente, las células se incubaron con un compuesto de la presente invención disuelto en medio Dulbecco's modified Eagle (Sigma Cat N.º A8806: contenía 0,1% p/v de albúmina de suero bovino) y se añadieron a la placa celular para alcanzar una concentración final de 0,1% de dimetilsulfóxido.

La mezcla así obtenida se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ello, se disolvieron OX-A humano y forskolina en el mismo medio descrito con anterioridad, que contenía albúmina de suero bovino fetal y el medio luego se añadió a las células, dando como resultado una concentración final de 300 nM de forskolina. Posteriormente, las células se cultivaron a 37 °C durante aproximadamente 18 a 24 horas. Durante el cultivo, como resultado de la activación del receptor de orexina y posterior aumento dependiente de la dosis en la concentración intracelular de calcio, una enzima reportera, fosfatasa alcalina de placenta (PLAP), se expresó bajo el control de un promotor CRE x4 + VIP en un vector pBabeCLcre4vPdNN y se secretó en el sobrenadante de medio de cultivo. Al día siguiente, se detectó actividad de la enzima reportera mezclando 5 µl del sobrenadante de medio de cultivo con 20 µl de buffer de detección (que contenía 1,34 g/L de bicarbonato de sodio, 1,27 g/L de carbonato de sodio y 0,2 g/L de sulfato de magnesio heptahidrato en agua) y 25 µl de reactivo Lumi-Phos530 (Wako Pure Chemical Industries Ltd.), seguido por incubación de la mezcla obtenida protegida de la luz a temperatura ambiente durante 2 horas, antes de realizar la medición de luminiscencia (ARVO Reader, PerkinElmer). El valor Kd de OX-A humano respecto de cada receptor se midió por titulación de 0 a 300 nM. A continuación, el valor de IC50 del compuesto de la presente invención con respecto a la actividad de 1 nM de OX-A humano se convirtió en un valor Ki (nM) usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Los valores Ki obtenidos (nM) se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 74]

Ejemplo N.º	OX1 (Ki) nM	OX2 (Ki) nM	Ejemplo N.º	OX1 (Ki) nM	OX2 (Ki) nM	Ejemplo N.º	OX1 (Ki) nM	OX2 (Ki) nM
1	157	10	66	>667	34	129	0,97	0,06
16	80	5,4	67	>667	57	139	113	1,7

Ejemplo N.º	OX1 (Ki) nM	OX2 (Ki) nM	Ejemplo N.º	OX1 (Ki) nM	OX2 (Ki) nM	Ejemplo N.º	OX1 (Ki) nM	OX2 (Ki) nM
26	27	0,4	82	0,96	0,085	161	32	2,9
45	19	0,45	95	9,9	0,69	164	0,93	0,087
51	29	1,2	100	146,7	9,4	186	87	3,4
61	>667	26	119	21,3	0,6	240	18	0,91
64	133	6,3	120	273,3	5,7	263	193	8,6
65	>667	60.	121	26,7	0,3			

3. Experimento del sueño

Como un método para medir la influencia del presente compuesto sobre el tiempo de sueño, las mediciones de electroencefalograma (EEG) y electromiograma (EMG) se llevaron a cabo en ratones (C57BL/6NCrIcrij).

A fin de medir las ondas cerebrales y las señales musculares, se realizó la implantación de un electrodo de EEG y EMG en ratones individuales y los ratones se alojaron luego en un estado en el que se podían mover libremente y se habituaron en jaulas de registro individuales durante 1 semana o más. Después de ello, se registraron digitalmente señales amplificadas de EEG y EMG.

Los ratones recibieron administración oral de vehículo o compuesto de ensayo en vehículo, después de lo cual se registró el comportamiento de sueño/vigilia de los ratones durante 3 horas.

Para el análisis del sueño, se usó software de análisis automático de Kissei Comtec Co., Ltd. para analizar la frecuencia de EEG y las señales de actividad de EMG en detalle y determinar los estados de sueño y vigilia. Después de ello, se calculó el tiempo de sueño acumulado durante 3 horas.

El efecto del compuesto para aumentar el tiempo de sueño se evaluó como la diferencia el tiempo de sueño sobre el día de administración del vehículo y el tiempo de sueño sobre el día posterior de administración de la droga. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 75]

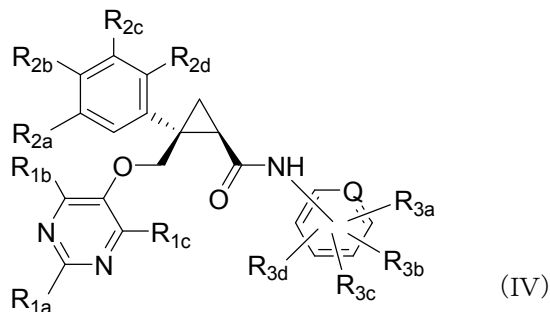
Ejemplo N.º	Tiempo de sueño extendido 10 mg/kg (min/3 h)	Ejemplo N.º	Tiempo de sueño extendido 10 mg/kg (min/3 h)	Ejemplo N.º	Tiempo de sueño extendido 10 mg/kg (min/3 h)
1	18,3	100	23,8	161	10,0
16	19,0	105	14,3	164	48,4
45	15,2	119	16,0	186	14,7
51	23,6	120	11,5	191	41,8
73	22,7	121	26,7	199	36,2
82	33,5	129	30,0	240	7,7
95	39,8	130	24,2	263	27,3
96	12,1	141	28,7		

Por otra parte, entre los compuestos anteriores, los compuestos de los Ejemplos 1, 51, 82, 95, 129 y 240 se administraron por vía oral a ratones en una dosis de 0,3, 1, 3, 10, 30 ó 100 mg/kg y se midió la prolongación del tiempo de sueño de cada compuesto. Los resultados obtenidos se mostraron en la Figura 1. La dosis efectiva mínima (MED; mg/kg) se obtuvo del tiempo de sueño acumulado de los ratones con tres horas después de la administración. Los resultados obtenidos eran 30, 3, 1-3, ≤ 1 , 1-3 y 10 mg/kg para los compuestos de los Ejemplos 1, 51, 82, 95, 129 y 240, respectivamente.

Tal como se describió antes con detalle, los compuestos de ciclopropano de la presente invención, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos tiene antagonismo de receptor de orexina, promueven el aumento del tiempo del sueño y, por ende, tiene un uso potencial para el tratamiento del trastorno del sueño para el cual el antagonismo del receptor de orexina es efectivo, por ejemplo, insomnio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



5 en donde

Q representa -CH- o un átomo de nitrógeno,

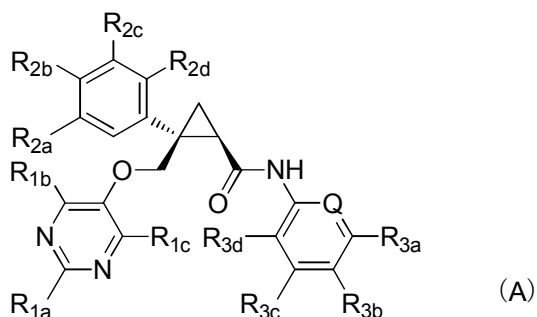
R1a y R1b representan cada uno, de modo independiente, un grupo alquilo C1-6, un grupo haloalquilo C1-6, un grupo hidroxialquilo C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6,

R1c representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

10 R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6, un grupo haloalquilo C1-6 o un grupo ciano, y

15 R3a, R3b, R3c y R3d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6, un grupo haloalquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6, un grupo ciano o un grupo cianoalquilo C1-6.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula (A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



20 en donde

Q representa -CH- o un átomo de nitrógeno,

cuando Q representa -CH-,

R1a y R1b representan cada uno, de modo independiente, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6,

25 R1c representa un átomo de hidrógeno,

R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6,

R3a y R3c representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6, un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6, un grupo ciano o un grupo ciano–alquilo C1–6,

R3b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6, y

R3d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o
cuando Q representa un átomo de nitrógeno,

R1a y R1b representan cada uno, de modo independiente, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo hidroxil–alquilo C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6,

R1c representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo halo–alquilo C1–6,

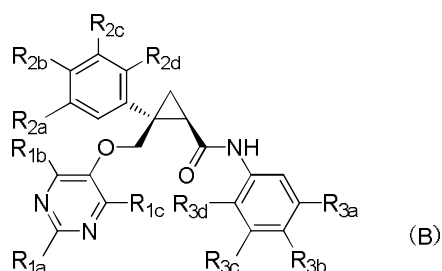
R3a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6,

R3b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6 o un grupo halo–alquilo C1–6,

R3c representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6, un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6 o un grupo ciano, y

R3d representa un átomo de hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que está representado por la siguiente fórmula (B) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde

R1a y R1b representan cada uno, de modo independiente, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6,

R1c representa un átomo de hidrógeno,

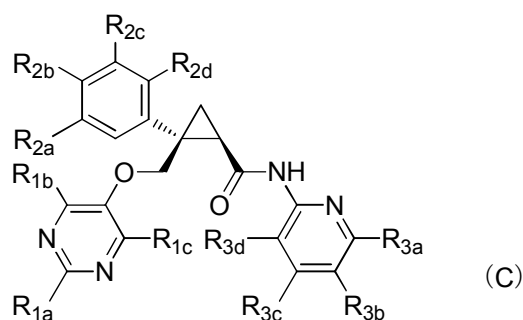
R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo halo–alquilo C1–6,

R3a y R3c representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6, un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6, un grupo ciano o un grupo ciano–alquilo C1–6,

R3b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1–6, un grupo halo–alquilo C1–6, un grupo alcoxi C1–6 o un grupo alcoxi C1–6–alquilo C1–6, y

R3d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que está representado por la siguiente fórmula (C) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde

R1a representa un grupo alquilo C1-6 o un grupo hidroxi-alquilo C1-6,

5 R1b representa un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo hidroxi-alquilo C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6,

R1c representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R2a, R2b, R2c y R2d representan cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6,

10 R3a representa un sustituyente seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 y un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6,

R3b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6 o un grupo halo-alquilo C1-6,

R3c representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-6, un grupo halo-alquilo C1-6, un grupo alcoxi C1-6 o un grupo alcoxi C1-6-alquilo C1-6, y

15 R3d representa un átomo de hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R1a representa un grupo metilo, R1b representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metoximetilo o un grupo metoxietilo y R1c representa un átomo de hidrógeno.

20 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está seleccionado de los siguientes compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

1) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida,

2) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-2-fenilciclopropanocarboxamida,

4) (1R,2S)-N-(3-clorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-2-fenilciclopropanocarboxamida,

5) (1R,2S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-2-fenilciclopropanocarboxamida,

25 6) (1R,2S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-2-fenilciclopropanocarboxamida,

7) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-N-(3-metoxifenil)-2-fenilciclopropanocarboxamida,

8) (1R,2S)-N-[3-(cianometil)fenil]-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-2-fenilciclopropanocarboxamida,

9) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-2-fenil-N-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropanocarboxamida,

10) (1R,2S)-N-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-2-fenilciclopropanocarboxamida,

30 11) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida,

12) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-N-[5-fluoro-4-(metoximetil)piridin-2-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida,

35 13) (1R,2S)-2-[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida,

- 14) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 15) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 5 16) (1R,2S)-N-(4-cloropiridin-2-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 17) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoximetilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 18) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 19) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-fenilciclopropancarboxamida,
- 10 20) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 21) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 15 22) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 23) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 24) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 20 25) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoximetilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 26) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 25 27) (1R,2S)-2-(3-cianofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 28) (1R,2S)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 29) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 30) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 30 31) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 32) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 33) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 34) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida,
- 35 35) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 36) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida,
- 37) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida,
- 40 38) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida,
- 39) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,

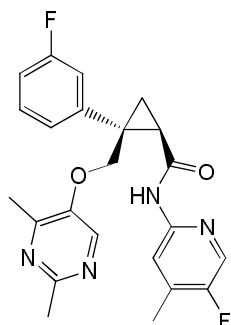
- 40) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 41) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 5 42) (1R,2S)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 43) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 44) (1R,2S)-N-(4-fluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 10 45) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 46) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 47) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 15 48) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 49) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 50) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 20 51) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 52) (1R,2S)-N,2-bis(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 53) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 25 54) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida,
- 55) (1R,2S)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida,
- 56) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-[[2,4-dimetilpirimidin-5-il]oxi]metil}-2-(3-metoxifenil)ciclopropancarboxamida,
- 30 57) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oximetil}ciclopropancarboxamida,
- 58) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 59) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 35 60) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 61) (1R,2S)-N,2-bis(3-fluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 62) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 40 63) (1R,2S)-N-(2,5-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 64) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-(metoximetil)-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,

- 65) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 66) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopropancarboxamida,
- 5 67) (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 68) (1R,2S)-N,2-bis(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 69) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 10 70) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 71) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 15 72) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 73) (1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 74) (1R,2S)-N,2-bis(3,4-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 20 75) (1R,2S)-N-(2,4-difluorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 76) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 77) (1R,2S)-2-(3,5-difluorofenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 25 78) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3,5-difluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 79) (1R,2S)-2-(3-clorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 30 80) (1R,2S)-2-(3-clorofenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 81) (1R,2S)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 82) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(4-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 35 83) (1R,2S)-N-(3,4-difluorofenil)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 84) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oximetil}ciclopropancarboxamida,
- 40 85) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 86) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oximetil]-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 87) (1R,2S)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(3-fluorofenil)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,
- 45 88) (1R,2S)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-[[4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il]oxi]metil}ciclopropancarboxamida,

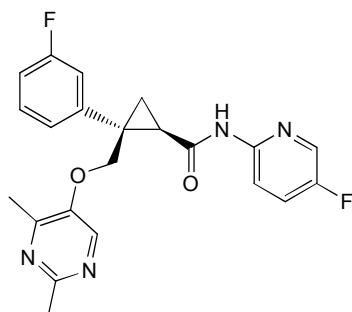
- 89) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 90) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 5 91) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 92) (1R,2S)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 93) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 10 94) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 95) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 96) (1R,2S)-N-(4-cloropiridin-2-il)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 15 97) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 98) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-N-(5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 20 99) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-trifluorometilfenil)ciclopropancarboxamida,
- 100) (1R,2S)-2-(4-bromofenil)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida,
- 101) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluorometilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 25 102) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-iodofenil)ciclopropancarboxamida,
- 103) (1R,2S)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[[4-idroxiometil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 104) (1R,2S)-2-[[[4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropancarboxamida,
- 30 105) (1R,2S)-2-[[[4-fluorometil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 106) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-idroxiifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 35 107) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 108) (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[[[2-idroxiometil-4-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropancarboxamida,
- 109) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-[5-fluoro-2-idroxiifenil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 40 110) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropancarboxamida,
- 111) (1R,2S)-N-(2-cianopiridin-4-il)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 116) (1R,2S)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropancarboxamida,
- 45 117) (1R,2S)-N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[[[2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-fenilciclopropancarboxamida,

- 118) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida,
 119) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida,
 120) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida,
 121) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida,
 5 122) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida,
 123) (1R,2S)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(4-fluorofenil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida,
 124) (1R,2S)-N-(5-cianopiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-[[[(4-metoximetil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxamida,
 10 127) (1R,2S)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida,
 128) (1R,2S)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(4-fluorofenil)-2-fenilciclopropanocarboxamida,
 y
 129) (1R,2S)-2-[[[(4-etil-2-metilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-metoxipiridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida.

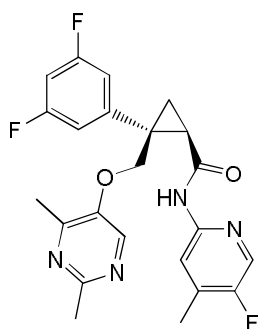
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 que es (1R,2S)-2-[[[(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida representada por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 que es (1R,2S)-2-[[[(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-2-(3-fluorofenil)-N-(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida representada por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

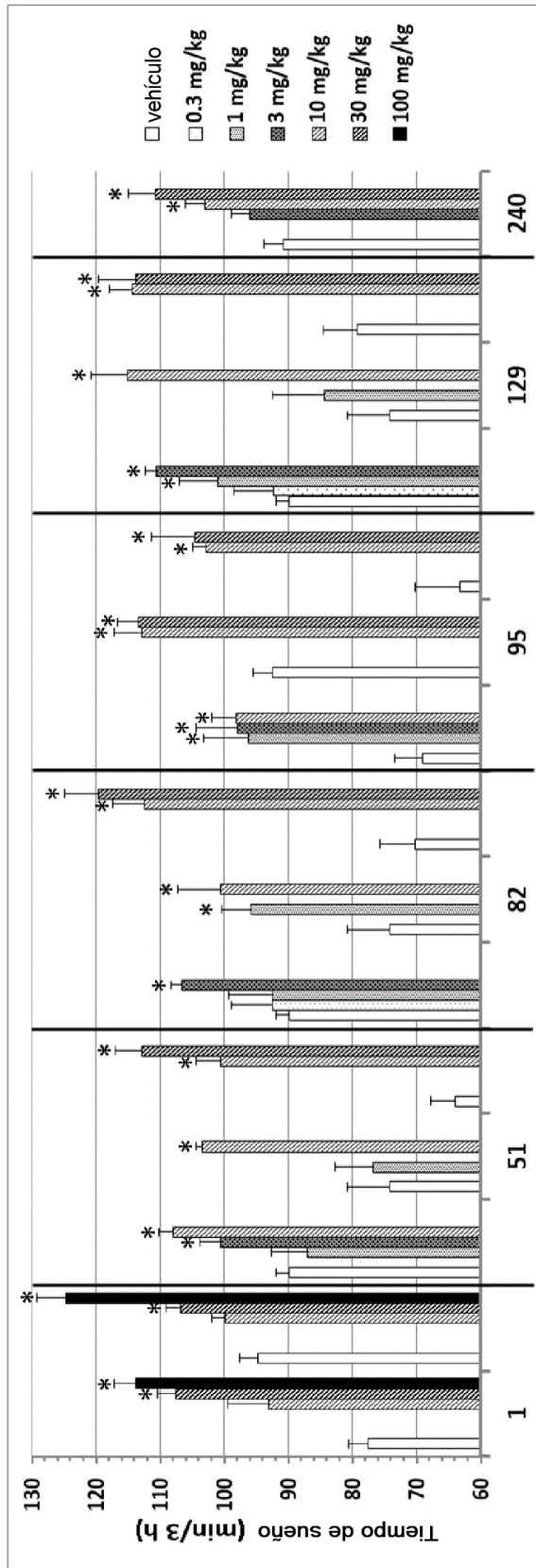


9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 que es (1R,2S)-2-(3,5-Difluorofenil)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-N-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida representada por la siguiente fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



10. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de trastorno del sueño para el cual el antagonismo del receptor de orexina es efectivo.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicho trastorno del sueño es insomnio.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un ingrediente activo de una composición farmacéutica.
- 10 14. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicha composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de trastorno del sueño para el cual el antagonismo del receptor de orexina es efectivo.
15. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicho trastorno del sueño es insomnio.

FIG. 1



*: indica significancia en comparación con el grupo del vehículo ($P \leq 0.05$).