



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108510** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

<i>C07D 239/34</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>A61K 31/505</i> (2006.01)	<i>A61P 25/34</i> (2006.01)
<i>A61K 31/517</i> (2006.01)	<i>A61P 25/36</i> (2006.01)
<i>A61K 31/538</i> (2006.01)	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)
<i>A61P 1/14</i> (2006.01)	<i>C07D 239/47</i> (2006.01)
<i>A61P 11/00</i>	<i>C07D 239/88</i> (2006.01)
<i>A61P 13/08</i> (2006.01)	<i>C07D 401/12</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i>	<i>C07D 401/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/04</i> (2006.01)	<i>C07D 403/12</i> (2006.01)
<i>A61P 25/16</i> (2006.01)	<i>C07D 405/12</i> (2006.01)
<i>A61P 25/18</i> (2006.01)	<i>C07D 409/14</i> (2006.01)
<i>A61P 25/20</i> (2006.01)	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
<i>A61P 25/22</i> (2006.01)	<i>C07D 417/12</i> (2006.01)
<i>A61P 25/24</i> (2006.01)	<i>C07D 471/04</i> (2006.01)

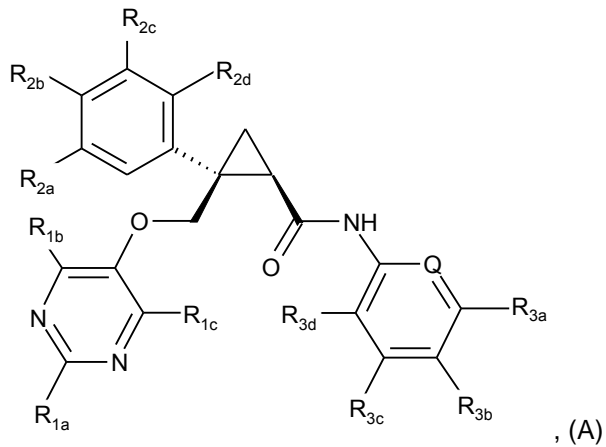
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2013 04939**  
(22) Дата подання заявки: **20.09.2011**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.05.2015**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2010-211629, 61/385342**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **22.09.2010, 22.09.2010**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP, US**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.06.2013, Бюл.№ 11**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.05.2015, Бюл.№ 9**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/JP2011/071325, 20.09.2011**

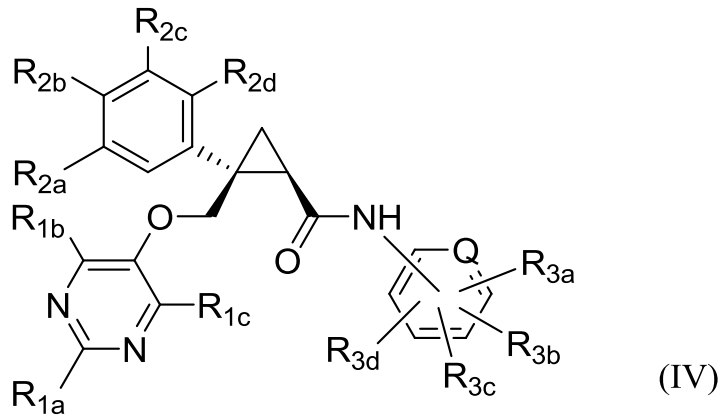
(72) Винахідник(и):  
**Тераучі Таро (JP/JP),  
Такемура Аюмі (JP/JP),  
Доко Такасі (JP/JP),  
Йосіда Ю (JP/JP),  
Танака Тосіакі (JP/JP),  
Сорімачі Кейічі (JP/JP),  
Наое Йосіміцу (JP/JP),  
Бейкман Карстен (JP/JP),  
Казута Юджі (JP/JP)**  
(73) Власник(и):  
**ЕЙСЕЙ Р ЕНД Д МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД.,  
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo,  
1128088, Japan (JP)**  
(74) Представник:  
**Бондаренко Ольга Миколаївна, реєстр.  
№308**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**WO 2009/039942 A1, 02.04.2009  
WO 2008/081399 A2, 10.07.2008  
WO 2008/038251 A2, 03.04.2008**

**UA 108510 C2****(54) ЦИКЛОПРОПАНОВА СПОЛУКА****(57) Реферат:**

Циклопропанова сполука, представлена наступною формулою (A), або її фармацевтично прийнятна сіль проявляє антагонізм до орексинового рецептора та має потенціал придатності для лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора, наприклад безсоння:



де Q являє собою -CH- або атом азоту, кожний із  $R_{1a}$  та  $R_{1b}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу та подібне,  $R_{1c}$  являє собою атом водню та подібне, кожний із  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$  та  $R_{2d}$  незалежно являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну групу та подібне, кожний із  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$  та  $R_{3c}$  незалежно являє собою атом водню, атом галогену та подібне, та  $R_{3d}$  являє собою атом водню та подібне.



[Галузь техніки]

[0001]

Даний винахід стосується циклопропанової сполуки, що проявляє антагонізм до орексинового рецептора, або до її фармацевтично прийнятої солі та їх медичного застосування. Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить вищезгадану сполуку в якості активного інгредієнта.

Передумови створення винаходу

[0002]

Орексин-А (ОХ-А, пептиди, що складаються з 33 амінокислот) і орексин-В (ОХ-В, пептиди, що складаються з 28 амінокислот), два типи інтрацеребральних нейропептидів, що експресуються нейронами, локалізованими в гіпоталамусі в головному мозку, були відкриті (патентний документ 5 і непатентний документ 1) у якості ендогенних лігандів зв'язаних з G-білком рецепторів, що переважно знаходяться в мозку, а саме орексинових рецепторів (патентні документи 1-4). Було відомо, що такі орексинові рецептори включають два підтипи, а саме ОХ<sub>1</sub> рецептор (ОХ1) як підтип 1 типу і ОХ<sub>2</sub> рецептор (ОХ2) як підтип 2 типу. ОХ1 зв'язується з ОХ-А більш селективно, ніж з ОХ-В, і ОХ2 здатний зв'язуватися з ОХ-А, а також з ОХ-В. Орексин, як було виявлено, стимулює споживання корму у щурів, і, отже, припускається, що орексин буде відігравати фізіологічну роль як медіатор у центральному механізмі зворотного зв'язку для контролю харчової поведінки (непатентний документ 1). З іншого боку, було помічено, що орексини контролюють стани сон-пробудження. Таким чином, вважається, що орексини, можливо, приведуть до нових терапевтичних засобів від нарколепсії, а також безсоння та інших порушень сну (непатентний документ 2). До того ж припускають, що орексинові сигнали у вентральній тегментальній області, що мають відношення до нейронної пластичності, пов'язаної з опіоїдною залежністю та нікотиною залежністю, відіграють важливу роль *in vivo* (непатентний документ 3 і непатентний документ 4). Також повідомлялося, що рецептор ОХ<sub>2</sub> селективно інгібували для полегшення залежності від етанолу в експерименті із використанням щурів (непатентний документ 5). Крім того, доповідалося, що кортикотропін-рилізінг-фактор (CRF), що задіяний при депресії та тривожному розладі, задіяний у викликаній орексином поведінці щурів, і що орексин може грати важливу роль при деяких стресових реакціях (непатентний документ 6).

Орексинові рецептори виявляються в головному мозку ссавців і можуть брати участь у розвитку багатьох патологій, таких як депресія; дисфорія; тривога; звикання; обсесивно-компульсивний розлад; афективний невроз; депресивний невроз; невроз тривоги; дистимічний розлад; розлад настрою; сексуальна дисфункція; психосексуальна дисфункція; розлад статевої функції; шизофренія; біполярна депресія; деліріозний синдром; деменція; важка розумова відсталість і дискінезії, такі як хвороба Хантінгтона та синдром Туретта; розлади харчової поведінки; розлади сну; серцево-судинні захворювання, діабет; порушення апетиту/смакових відчуттів; блювання/нудота; астма; хвороба Паркінсона; синдром/хвороба Кушинга; базофільна аденома; пролактинома; гіперпролактинемія; гіпопітуїтаризм; пухлина/аденома гіпофіза; захворювання гіпоталамуса; запальне захворювання кишечника; дискінезія шлунка; виразки шлунка; синдром Фреліха; захворювання гіпофіза, гіпоталамічний гіпогонадізм; синдром Кальмана (аносмія, гіпосмія); функціональна або психогенна аменорея; гіпопітуїтаризм; гіпоталамічний гіпотиреоз; дисфункція системи гіпоталамус-наднирники; ідіопатична гіперпролактинемія; пов'язана з гіпоталамічними розладами недостатність гормону росту; ідіопатична недостатність гормону росту; карликовість; гігантизм; акромегалія; порушені біологічні та циркадні ритми; порушення сну, пов'язані з такими захворюваннями, як неврологічні порушення, невропатичний біль і синдром стомлених ніг; захворювання серця та легень, гостра та застійна серцева недостатність; гіпотензія; гіпертензія; затримка сечі; остеопороз; стенокардія; інфаркт міокарда; ішемічний або геморагічний інсульт; субарахноїдальний крововилив; виразки; алергії; доброякісна гіпертрофія передміхурової залози; хронічна ниркова недостатність; захворювання нирок; порушення толерантності до глюкози; мігрень; гіпералгезія; біль; підвищена або перебільшена чутливість до болю, така як гіпералгезія, каузалгія та алодинія; гострий біль; пекучий біль; атипічний лицевий біль; невропатичний біль; біль у попереку; комплексний регіонарний больовий синдром I і II; біль при артриті; біль при спортивних травмах; біль, пов'язаний з інфекцією, наприклад, ВІЛ, біль після хіміотерапії; постінсультний біль; післяопераційний біль; невралгія; стани, пов'язані із внутрішнім болем, такі як синдром подразненого кишечника, мігрень і ангіна; нетримання сечового міхура, наприклад, імперативне нетримання сечі; толерантність до наркотиків або відмова від наркотиків; напади апное уві сні; нарколепсія; безсоння; парасомнія та нейродегенеративні розлади, що включають нозологічні одиниці, такі як комплекс

розторможування-деменції-паркінсонізму-аміотрофії; палідопонтонігральна дегенерація епілепсія; судомні напади та інші захворювання, пов'язані з загальною дисфункцією орексинової системи.

(2R)-2-((1S)-6,7-диметокси-1-[2-(4-трифторметил-феніл)-етил]-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-N-метил-2-фенілацетамід (АСТ-078573; алморексант), сполуку, що діє як антагоніст орексинового рецептора, було розроблено для клінічного застосування в якості терапевтичного засобу від безсоння (патентний документ 6). Ця сполука викликає зниження безсоння у щурів, які характеризуються зниженими функціями пробудження та спонтанною локомоторною активністю, та дозозалежно збільшує як час сну зі швидким рухом очей (REM), так і час сну без REM, і дана сполука при введенні нормальним людям дозозалежно проявляє зниження латентного періоду сну, ефективність сну та збільшення загального часу сну (непатентний документ 7). Існує також стаття, яка повідомляє, що сполука при введенні пацієнтам з безсонням проявляє поліпшення ефективності сну, короткий латентний період сну, збільшення тривалості сну із REM і поліпшення співвідношення сну з REM (непатентний документ 8). Крім того, також було описано, що ця сполука поліпшує функцію пам'яті у модельних щурів (патентний документ 7), і що сполука є ефективною при посттравматичному стресовому розладі (патентний документ 8). З іншого боку, 5-хлор-2-((5R)-5-метил-4-[5-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензоїл]-1,4-діазепан-1-іл)-1,3-бензоксазол (МК-4305; суворексант, патентний документ 9) та МК-6096, що проявляють подвійний орексиновий антагонізм до OX1 та OX2, були розроблені для клінічного застосування в якості медикаментів від безсоння.

Документи відомого рівня техніки

Патентні документи

[0003]

Патентний документ 1: публікація міжнародної заявки № WO1996/34877

Патентний документ 2: JP 10-327888 A

Патентний документ 3: JP 10-327889 A

Патентний документ 4: JP 11-178588 A

Патентний документ 5: JP 10-229887 A

Патентний документ 6: міжнародна публікація № WO2005/118548

Патентний документ 7: міжнародна публікація № WO2007/105177

Патентний документ 8: міжнародна публікація № WO2009/047723

Патентний документ 9: міжнародна публікація № WO2008/069997

Непатентні документи

[0004]

Непатентний документ 1: Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585

Непатентний документ 2: Chemelli R. M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451

Непатентний документ 3: S. L. Borgland et al., Neuron, 2006, 49, 589-601

Непатентний документ 4: C. J. Winrow et al., Neuropharmacology, 2010, 58, 185-194

Непатентний документ 5: J. R. Shoblock et al., Psychopharmacology, 2011, 215, 191-203

Непатентний документ 6: T. Ida et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2000, 270, 318-323

Непатентний документ 7: F. Jenck et al., Nature Nature Medicine 2007, 13, 150-155

Непатентний документ 8: G. Dorffner et al., European Neuropsychopharmacology, Vol. 20, Supplement, 3, 2007, S252-S253

Короткий опис винаходу

[0005]

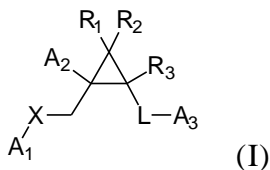
Метою даного винаходу є забезпечення циклопропанової сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, які проявляють антагонізм до орексинового рецептора, та фармацевтичної композиції, що містить вищезазначене.

[0006]

Даний винахід стосується наступного з [1] по [25].

[1] Сполука, представлена наступною формулою (I), або її фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 1]



де

A<sub>1</sub> представляє собою піримідинільну групу або N-оксид-піримідинільну групу, кожна з яких

може необов'язково містити замісники, вибрані з групи-замісника  $\alpha$ ,

кожний із  $A_2$  та  $A_3$  незалежно представляє собою арильну групу, вибрану з групи 1, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\alpha$ , або гетероциклічну групу, вибрану з групи 3, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ,

кожний із  $R_1$ ,  $R_2$  та  $R_3$  незалежно представляє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$  алкільну групу, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ , або  $C_{3-8}$  циклоалкільну групу, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ,

$X$  представляє собою атом кисню,  $C_{1-6}$  алкіленову групу, формулу  $-NR_4-$ , де  $R_4$  представляє собою атом водню або  $C_{1-6}$  алкільну групу,

$L$  представляє собою зв'язок або формулу  $-CONH-$ , де

група-замісник  $\alpha$ : ціаногрупа, атом галогену, гідроксильна група, оксогрупа, формула  $-NR_5R_6$ , де кожний із  $R_5$  та  $R_6$  незалежно являє собою атом водню або  $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкільна група, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ,  $C_{1-6}$  алкоксигрупа, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ , арильна група, вибрана з групи 1, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ , та гетероарильна група, вибрана з групи 2, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ;

група-замісник  $\beta$ : ціаногрупа, атом галогену, гідроксильна група,  $C_{3-8}$  циклоалкільна група та  $C_{1-6}$  алкоксигрупа;

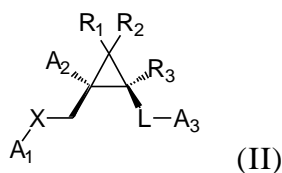
група 1: фенільна група, нафтильна група, азуленільна група, антрильна група та фенантрильна група;

група 2: фурильна група, тієнільна група, піролільна група, імідазолільна група, триазолільна група, тетразолільна група, тіазолільна група, піразолільна група, оксазолільна група, ізоксазолільна група, ізотіазолільна група, фуразанільна група, тіадіазолільна група, оксадіазолільна група, піридинільна група, піразинільна група, піридазинільна група, триазинільна група, індолільна група, ізоіндолільна група, індазолільна група, бензоксазолільна група, бензізоксадіазолільна група, бензотіазолільна група, бензізотіазолільна група, хінолільна група та ізохінолільна група; та

група 3: фурильна група, тієнільна група, піролільна група, імідазолільна група, триазолільна група, тетразолільна група, тіазолільна група, піразолільна група, оксазолільна група, ізоксазолільна група, ізотіазолільна група, фуразанільна група, тіадіазолільна група, оксадіазолільна група, піридинільна група, піразинільна група, піридазинільна група, піримідинільна група, триазинільна група, 2-піридонільна група, 4-піридонільна група, піридазидонільна група, піримідидонільна група, пуринільна група, птеридинільна група, хінолільна група, ізохінолільна група, нафтилідильна група, хіноксалільна група, цинолільна група, хіназолільна група, фталазильна група, імідазопіридинільна група, імідазотіазолільна група, імідазооксазолільна група, бензімідазолільна група, індолільна група, ізоіндолільна група, індазолільна група, піролопіридинільна група, тієнопіридинільна група, фторпіридинільна група, бензоксазолільна група, бензізоксадіазолільна група, бензотіазолільна група, бензізотіазолільна група, піридопіримідинільна група, оксодигідропіридопіримідинільна група, бензофурильна група, бензотієнільна група, бензотіадіазолільна група, бензо[1,3]діоксолільна група, тієнофурильна група, дигідроізобензофуранільна група, хроманільна група, ізохроманільна група, 1,3-діоксаінданільна група, 1,4-діоксатетралінільна група та дигідробензо[1,4]оксазінільна група.

[2] Сполука відповідно до вищеведеного [1], яка представлена наступною формулою (II), або її фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 2]



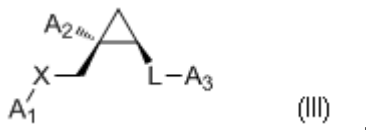
де  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  та  $L$  мають такі ж самі визначення, як такі відповідно до

вищенаведеного [1].

[3] Сполука відповідно до вищенаведеного [1] або [2], яка представлена наступною формулою (III), або її фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 3]

5



де

10  $A_1$  представляє собою піримідинільну групу або N-оксид-піримідинільну групу, кожна з яких заміщена  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  та  $R_{1c}$ ,

$A_2$  представляє собою арильну групу, вибрану з групи 1, або гетероарильну групу, вибрану з групи 2, кожна з яких заміщена  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$  та  $R_{2d}$ ,

$A_3$  представляє собою арильну групу, вибрану з групи 1, або гетероциклічну групу, вибрану з групи 3, кожна з яких заміщена  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$  та  $R_{3d}$ , де

15 кожний із  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$  та  $R_{1c}$  незалежно представляє собою атом водню, гідроксильну групу,  $C_{1-6}$  алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу, гідроксі- $C_{1-6}$  алкільну групу або  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільну групу, де

кожний із  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$  та  $R_{2d}$  незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупу або галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу,

20 кожний із  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$  та  $R_{3d}$  незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільну групу, ціаногрупу або ціано- $C_{1-6}$  алкільну групу, та

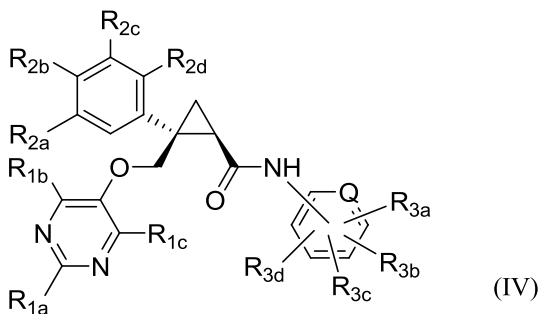
X, L, група 1, група 2 та група 3 мають такі ж самі визначення, як такі, що відповідають вищенаведеним [1].

25 [4] Сполука відповідно до вищенаведеного [3] або її фармацевтично прийнятна сіль, де L представляє собою формулу -CONH-.

[5] Сполука відповідно до вищенаведеного [4] або її фармацевтично прийнятна сіль, де X представляє собою атом кисню.

[6] Сполука, представлена наступною формулою (IV), або її фармацевтично прийнятна сіль:

30



де

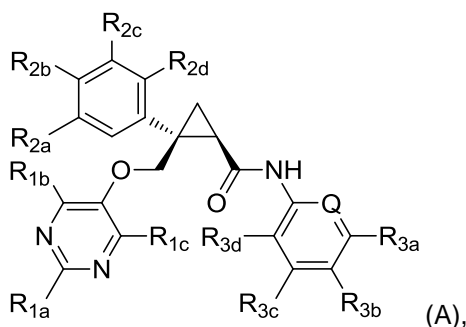
35 Q представляє собою -CH- або атом азоту, кожний із  $R_{1a}$  та  $R_{1b}$  незалежно представляє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу, гідроксі- $C_{1-6}$  алкільну групу або  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільну групу,

$R_{1c}$  представляє собою атом водню або гідроксильну групу,

40 кожний із  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$  та  $R_{2d}$  незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу або ціаногрупу, та

кожний із  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$  та  $R_{3d}$  незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільну групу, ціаногрупу або ціано- $C_{1-6}$  алкільну групу.

45 [7] Сполука, представлена наступною формулою (A), або її фармацевтично прийнятна сіль: [Формула 5]



де

Q представляє собою -CH- або атом азоту,

5 якщо Q представляє собою -CH-,

кожний із R<sub>1a</sub> та R<sub>1b</sub> незалежно представляє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

R<sub>1c</sub> представляє собою атом водню,

10 кожний із R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> та R<sub>2d</sub> незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

кожний із R<sub>3a</sub> та R<sub>3c</sub> незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, ціаногрупу або ціано-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

15 R<sub>3b</sub> представляє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, та

R<sub>3d</sub> представляє собою атом водню або атом фтору, або,

якщо Q представляє собою атом азоту,

20 кожний із R<sub>1a</sub> та R<sub>1b</sub> незалежно представляє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, гідрокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

R<sub>1c</sub> представляє собою атом водню або гідроксильну групу,

кожний із R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> та R<sub>2d</sub> незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

25 R<sub>3a</sub> представляє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

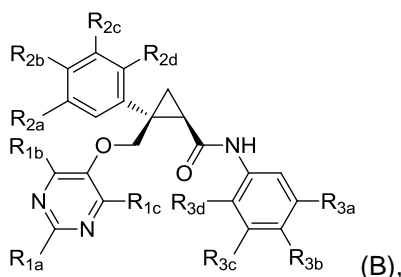
R<sub>3b</sub> представляє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу або галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

R<sub>3c</sub> представляє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, та

30 R<sub>3d</sub> представляє собою атом водню.

[8] Сполука відповідно до вищенаведеного [7], яка представлена наступною формулою (B), або її фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 6]



де

кожний із R<sub>1a</sub> та R<sub>1b</sub> незалежно представляє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

40 R<sub>1c</sub> представляє собою атом водню,

кожний із R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> та R<sub>2d</sub> незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу,

кожний із R<sub>3a</sub> та R<sub>3c</sub> незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну

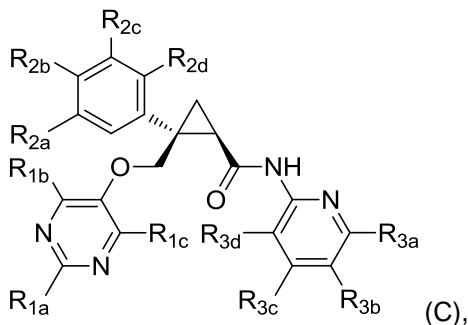
групу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупу,  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільну групу, ціаногрупу або ціано- $C_{1-6}$  алкільну групу,

$R_{3b}$  представляє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$  алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупу або  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільну групу, та

5  $R_{3d}$  представляє собою атом водню або атом фтору.

[9] Сполука відповідно до вищенаведеного [7], яка представлена наступною формулою (C), або її фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 7]



де

$R_{1a}$  представляє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу або гідрокси- $C_{1-6}$  алкільну групу,

15  $R_{1b}$  представляє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу, гідрокси- $C_{1-6}$  алкільну групу або  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільну групу,

$R_{1c}$  представляє собою атом водню або гідроксильну групу,

кожний із  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$  та  $R_{2d}$  незалежно представляє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупу або галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу,

20  $R_{3a}$  представляє собою замісник, вибраний із атома водню, атома галогену,  $C_{1-6}$  алкільної групи,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи та  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільної групи,

$R_{3b}$  представляє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$  алкільну групу або галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу,

$R_{3c}$  представляє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$  алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{1-6}$  алкоксигрупу або  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільну групу, та

25  $R_{3d}$  представляє собою атом водню.

[10] Сполука відповідно до вищенаведеного [9] або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R_{1a}$  представляє собою метильну групу,  $R_{1b}$  представляє собою метильну групу, етильну групу, гідроксиметильну групу, метоксиметильну групу або метоксietiльну групу, та  $R_{1c}$  представляє собою атом водню.

30 [11] Сполука, яка вибрана із наступних сполук, або її фармацевтично прийнятна сіль:

1) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 1),

2) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 16),

35 3) (1R,2S)-N-[3-(диметиламіно)феніл]-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 19),

4) (1R,2S)-N-(3-хлорфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 24),

5) (1R,2S)-N-(3-ціано-4-фторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 26),

40 6) (1R,2S)-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 32),

7) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(3-метоксифеніл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 36),

45 8) (1R,2S)-N-[3-(ціанометил)феніл]-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 39),

9) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-феніл-N-[3-(трифторметил)феніл]циклопропанкарбоксамід (приклад 43),

10) (1R,2S)-N-(5-хлор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 45),

50 11) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-



2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 140),

42) (1R,2S)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[[4-(метоксиметил)-2-метилпіримідин-5-іл]окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 141),

43) (1R,2S)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[[4-(метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 145),

44) (1R,2S)-N-(4-фторфеніл)-2-[(4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 149).

45) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 150).

46) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[[2,(4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 164).

47) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 165).

48) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбосамід (приклад 166).

49) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 167).

50) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метилциклопропанкарбоксамід (приклад 168).

51) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[[2-(4,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 169).

52) (1R,2S)-N,2-біс(3,4-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 170).

53) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[2-(4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 173).

54) (1R,2S)-2-[[[2-(4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-(3-метоксифеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 186).

55) (1R,2S)-2-[[[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-метоксифеніл)шиклопропанкарбоксамід (приклад 189).

56) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-[[{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-метоксифеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 190).

57) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[(4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 191).

58) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)-2-[[4-(4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиг]метил]пропанкарбоксамід (приклад 192).

59) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-2-[[4-(метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)метил}-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 193).

60) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-((3-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 194).

61) (1R,2S)-N,2-біс(3-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]нікклопропанкарбоксамід (приклад 195).

62) (1R,2S)-N-(2,4-дифторфеніл)-2-((4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил)циклопропанкарбоксамід (приклад 196).

63) (1R,2S)-N-(2,5-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-2-[[4-(метоксиметил)-2-метилпіримідин-5-іл]оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 197).

64) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)-2-[[4-(метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 198).

65) (1R,2S)-N-5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 199).

66) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-2-[[4-метоксаметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]циклопропанкарбоксамід (приклад 201).

67) (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 202).

68) (1R,2S)-N,2-біс(4-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 203).

69) (1R,2S)-N-(4-хлорпіридин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-[[4-(метоксиметил)-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 204).

70) (1R,2S)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл]окси]метилпиперидинкарбоксамід (приклад 205).

71) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-2-[(4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-

іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 207),

72) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 211),

73) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 212),

74) (1R,2S)-N,2-біс(3,4-дифторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 214).

75) (1R,2S)-N-(2,4-дифторфеніл)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 216).

76) (1R,2S)-2-(3,5-дифторбеніл)-2-[[4-(метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 218).

77) (1R,2S)-2-(3,5-дифторбеніл)-N-(4-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 219).

78) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 219);

79) (1R,2S)-2-(3-хлорфеніл)-2-[[4-(метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбонсміл (приклад 225).

(1R,2S)-2-(3-хлорфеніл)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окс]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 226)

81) (1R,2S)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)-2-((4-метоксietил-2-метилпіримідин-5-іл)оксi)метилпропанкарбоксамiд (приклад 229),

метилпіпримідин-5-і)оксиметил-2-пропанкарбоксамід (приклад 229),  
82) (1R,2S)-2-(3-фтор-5-метоксифеніл)-N-(4-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіпримідин-5-і)оксиметил-2-пропанкарбоксамід (приклад 231)

83) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-(3-фтор-5-метоксифеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 232)

метилпіридин-5-іл)-оксиметил-2-пропанкарбоксамід (приклад 232),  
84) (1R,2S)-2-(3-фтор-5-метоксифеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[(4-метоксиметил-2-метилпіридин-5-іл)-оксиметил-2-пропанкарбоксамід (приклад 233)

85) 1(R,2S)-2-(3-фтор-5-метоксифеніл)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-{{(4-метоксиметил-2-метилпіридин-5-іл)оксиметил}дициклопропанкарбоксамід (приклад 234)

86) (1R,2S)-2-[(3-фтор-5-метоксифеніл)-2-[(4-метоксиметил)-2-метилпіримідин-5-іл]окси]метил-1-циклопропанкарбоксамід (приклад 235),

87) (1R,2S)-2-(3-фтор-5-метоксифеніл)-N-(3-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]пропанкарбоксамід (приклад 236)

метилпіридин-3-іл)окси)метил}циклопропанкарбооксамід (приклад 236),  
88) (1R,2S)-2-(4-фтор-3-метоксифеніл)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-{{(4-метоксиметил-3-метилпіридин-5-іл)окси)метил}циклопропанкарбооксамід (приклад 239).

89) (1R,2S)-2-[[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(піридин-2-іл)хлорпропанкарбоксамід (приклад 240)

90) (1R,2S)-2-[(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)пропанкарбоксамід (приклад 241)

91) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-[[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)шиклопропанкарбоксамід (приклад 343),

фторфеніл)циклопропанкарбооксамід (приклад 242),  
92) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-[[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбооксамід (приклад 243)

93) (1*R*,2*S*)-2-[[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-*N*-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбооксамід (приклад 243),

94) (1R,2S)-2-[[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(4-фторфеніл)-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 245),

95) (1R,2S)-2-[(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-(4-фторфеніл)-N-(5-фторпіримидин-2-іл)метилпропанкарбоксамід (приклад 245)

96) (1R,2S)-N-(4-хлорпіридин-2-іл)-2-[[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(4-хлорфеніл)пропанкарбоксамід (приклад 246),

97) (1R,2S)-2-[[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-

(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 248),  
98) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фтор-5-метоксифеніл)-N-(5-

фтор-4-метилпіримідин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 256),  
99) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-(3-

трифторметилфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 266),  
100) (1R,2S)-2-(4-бромфеніл)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-

іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 273),  
101) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторметилпіридин-2-іл)-2-(3-

- фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 282),  
 102) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-(3-  
 йодфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 283),  
 103) (1R,2S)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-{{(4-гідроксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-  
 5 2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 286),  
 104) (1R,2S)-2-{{(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-N-(4-  
 фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 316),  
 105) (1R,2S)-2-{{(4-фторметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-N-(5-  
 фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 320),  
 10 106) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-N-(5-  
 фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 321),  
 107) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N-(5-  
 фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 322),  
 108) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-{{(2-гідроксиметил-4-метилпіримідин-  
 15 5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 323),  
 109) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-[5-фтор-2-гідроксифеніл]-N-(5-  
 фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 324),  
 110) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-  
 N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 326),  
 20 111) (1R,2S)-N-(2-ціанопіридин-4-іл)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-  
 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 41),  
 112) (1R,2S)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-(3-  
 фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 293),  
 113) (1R,2S)-N-(5-хлор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-  
 25 іл)метиламінометил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 295),  
 114) (1R,2S)-N-(3,4-фторпіридин-2-іл)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-2-  
 (3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 296),  
 115) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[N-(2-метил-4-  
 трифторметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]циклопропанкарбоксамід (приклад 302),  
 30 116) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фтор-5-метоксипіридин-3-іл)-2-  
 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 327),  
 117) (1R,2S)-N-(2-хлорпіридин-4-іл)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-  
 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 33),  
 118) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фторпіридин-3-іл)-2-  
 35 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 53),  
 119) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-  
 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 61),  
 120) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фторпіридин-3-іл)-2-(3-  
 фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 88),  
 40 121) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-N-(5-  
 метоксипіридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 89),  
 122) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фтор-5-метилпіридин-3-іл)-2-(3-  
 фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 91),  
 123) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(4-фторфеніл)-N-(5-  
 45 метоксипіридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 112),  
 124) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)-2-{{(4-метоксиметил-2-метилпіримідин-  
 5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 200),  
 125) (1R,2R)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)етил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-  
 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 292),  
 50 126) (1R,2S)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-N-(4-фторфеніл)-2-(3-  
 фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 294),  
 127) (1R,2S)-2-{{(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-  
 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 317),  
 128) (1R,2S)-2-{{(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(4-фторфеніл)-2-  
 55 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 318)  
 та  
 129) (1R,2S)-2-{{(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-  
 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 321).  
 [12] Сполука, яка вибрана із наступних сполук, або її фармацевтично прийнятна сіль:  
 60 1) (1R,2S)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-

фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 1),

11) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 51),

14) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 82),

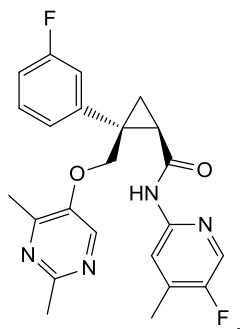
21) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 95),

31) (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 129) та

89) (1R,2S)-2-[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 240).

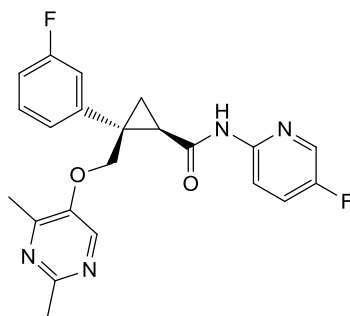
[13] (1R,2S)-2-[[2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 82), представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 8]



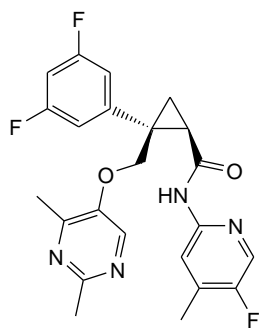
[14] (1R,2S)-2-[[2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 95), представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 9]



[15] (1R,2S)-2-(3,5-Дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 129), представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 10]



[16] Фармацевтична композиція, що містить в якості активного інгредієнта сполуку відповідно до будь-якого з вищенаведених [1] - [15] або її фармацевтично прийнятну сіль.

5 [17] Фармацевтична композиція відповідно до вищенаведеного [16], що призначена для лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора.

[18] Фармацевтична композиція відповідно до вищенаведеного [17], де зазначений розлад сну являє собою безсоння.

10 [19] Спосіб лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора, що включає введення сполуки відповідно до будь-якого з вищенаведених [1] - [15] або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який цього потребує.

[20] Спосіб відповідно до вищенаведеного [19], де зазначений розлад сну являє собою безсоння.

[21] Сполука відповідно до будь-якого з вищенаведених [1] - [15] або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в якості активного інгредієнта фармацевтичної композиції.

15 [22] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до вищенаведеного [21], де зазначена фармацевтична композиція призначена для лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора.

[23] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до вищенаведеного [22], де зазначений розлад сну являє собою безсоння.

20 [24] Застосування сполуки відповідно до будь-якого з вищенаведених [1] - [15] або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві фармацевтичної композиції для лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора.

[25] Застосування відповідно до вищенаведеного [24], де зазначений розлад сну являє собою безсоння.

25 [0007]

Циклопропанова сполука згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль проявляє антагонізм до орексинового рецептора. Отже, циклопропанова сполука або її фармацевтично прийнятна сіль має потенціал придатності для лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора, наприклад, безсоння.

30 Короткий опис графічних матеріалів

[0008]

На фіг. 1 показані результати, одержані шляхом вимірювання збільшення часу сну для кожної зі сполук із прикладів 1, 51, 82, 95, 129 та 240 при пероральному введенні мишам.

Детальний опис винаходу

35 [0009]

Далі в даному документі буде роз'яснено значення символів, виразів і т. п., що застосовуються в описі дійсної заявки, та, таким чином, буде детально описано даний винахід.

[0010]

40 В описі дійсної заявки структурна формула сполуки для зручності може вказувати на певний ізомер. Даний винахід включає всі ізомери, утворені у зв'язку зі структурою сполуки, такі як геометричні ізомери, оптичні ізомери на основі асиметричних атомів вуглецю, просторові ізомери або таутомери та їх ізомерні суміші. Отже, сполука згідно із даним винаходом не обмежується описами формули, наведеними для зручності, та може бути або ізомером, або сумішшю. Відповідно, можливий випадок, при якому сполука містить асиметричні атоми вуглецю у своїй молекулі, та існують оптично активна форма та рацемічна форма. Проте даний винахід не обмежується ними, а включає всі випадки. Більше того, також можливий випадок, при якому існують поліморфізми кристалів. Даний винахід не обмежується ними, та він включає монокристали або їх суміші. Окрім ангідридів також можуть бути включені гідрати. Усі ці речовини включені в обсяг формули винаходу в описі дійсної заявки.

50 Даний винахід включає сполуку, утворену шляхом введення ізотопної мітки в сполуку формули (I). Ця сполука ідентична сполуці формули (I) за винятком того, що один або декілька її атомів заміщені атомом(ами) з атомною масою або масовим числом, відмінним від таких, що, як правило, зустрічаються у природі. Приклади ізотопу, який можна включити в сполуку згідно із даним винаходом, включають ізографи водню, вуглецю, азоту, кисню, фтору, фосфору, сірки, йоду та хлору. Конкретні приклади включають  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{123}\text{I}$  та  $^{125}\text{I}$ .

55 Сполука згідно із даним винаходом та її фармацевтично прийнятна похідна (наприклад, сіль), які включають вищеописані ізографи та/або інші ізографи, включені в обсяг формули винаходу в описі дійсної заявки. Мічена ізографом сполука згідно із даним винаходом, наприклад, сполука, в яку введено радіоактивний(і) ізограф(и), такий(і) як  $^3\text{H}$  та/або  $^{14}\text{C}$ , є придатною для аналізу розподілу в тканинах фармацевтичного засобу та/або субстрату. Ізографи  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$

вважають придатними внаслідок простоти одержання та виявлення. Ізотопи  $^{11}\text{C}$  та  $^{18}\text{F}$  вважають придатними для ПЕТ (позитронно-емісійної томографії), та ізотоп  $^{125}\text{I}$  вважають придатним для SPECT (однофотонної емісійної комп'ютерної томографії). Усі ці ізотопи придатні для одержання зображення головного мозку. Заміщення важким ізотопом, таким як  $^2\text{H}$ , є переважним для деяких типів терапії, таких як збільшення періоду напіввиведення in vivo або зменшення необхідної дози внаслідок більш високої метаболічної стабільності. Отже, такий важкий ізотоп вважають застосовним за певних обставин. Мічену ізотопом сполуку формули (I) згідно із даним винаходом можна аналогічно одержати шляхом здійснення процедур, розкритих у схемах та/або прикладах, як описано нижче, за допомогою широко застосовуваних мічених ізотопом реактивів замість реактивів, що не мічені ізотопом.

[0011]

У даному описі вираз "атом галогену" застосовують для позначення атома фтору, атома хлору, атома бром, атома йоду і т. д. Переважно це атом фтору або атом хлору.

[0012]

Вираз " $\text{C}_{1-6}$  алкільна група" застосовують для позначення алкільної групи, що містить 1-6 атомів вуглецю. Приклади переважної  $\text{C}_{1-6}$  алкільної групи включають лінійні або розгалужені алкільні групи, такі як метильна група, етильна група, н-пропільна група, ізопропільна група, н-бутильна група, ізобутильна група, трет-бутильна група, н-пентильна група, ізопентильна група, неопентильна група, н-гексильна група, 1-метилпропільна група, 1,2-диметилпропільна група, 1-етилпропільна група, 1-метил-2-етилпропільна група, 1-етил-2-метилпропільна група, 1,1,2-триметилпропільна група, 1-метилбутильна група, 2-метилбутильна група, 1,1-диметилбутильна група, 2,2-диметилбутильна група, 2-етилбутильна група, 1,3-диметилбутильна група, 2-метилпентильна група та 3-метилпентильна група. З них більш переважними є метильна група, етильна група та н-пропільна група.

[0013]

Вираз " $\text{C}_{1-6}$  алкіленова група" застосовують для позначення алкіленової групи, що містить 1-6 атомів вуглецю. Приклади переважної  $\text{C}_{1-6}$  алкіленової групи включають лінійні або розгалужені алкіленові групи, такі як метиленова група, етиленова група, н-пропіленова група, ізопропіленова група, н-бутиленова група, ізобутиленова група, н-пентиленова група, ізопентиленова група та неопентиленова група. З них більш переважними є метиленова група, етиленова група та н-пропіленова група.

[0014]

Вираз " $\text{C}_{1-6}$  алкоксигрупа" застосовують для позначення оксигрупи, зв'язаної з вищезгаданою " $\text{C}_{1-6}$  алкільною групою". Конкретні приклади такої  $\text{C}_{1-6}$  алкоксигрупи включають метоксигрупу, етоксигрупу, 1-пропілокси-групу, 2-пропілокси-групу, 2-метил-1-пропілокси-групу, 2-метил-2-пропілокси-групу, 1-бутилокси-групу, 2-бутилокси-групу, 1-пентилокси-групу, 2-пентилокси-групу, 3-пентилокси-групу, 2-метил-1-бутилокси-групу, 3-метил-1-бутилокси-групу, 2-метил-2-бутилокси-групу, 3-метил-2-бутилокси-групу, 2,2-диметил-1-пропілокси-групу, 1-гексилокси-групу, 2-гексилокси-групу, 3-гексилокси-групу, 2-метил-1-пентилокси-групу, 3-метил-1-пентилокси-групу, 4-метил-1-пентилокси-групу, 2-метил-2-пентилокси-групу, 3-метил-2-пентилокси-групу, 4-метил-2-пентилокси-групу, 2-метил-3-пентилокси-групу, 3-метил-3-пентилокси-групу, 2,3-диметил-1-бутилокси-групу, 3,3-диметил-1-бутилокси-групу, 2,2-диметил-1-бутилокси-групу, 2-етил-1-бутилокси-групу, 3,3-диметил-2-бутилокси-групу та 2,3-диметил-2-бутилокси-групу, переважно метоксигрупу, етоксигрупу та 1-пропілокси-групу.

[0015]

Вираз "галоген- $\text{C}_{1-6}$  алкільна група" застосовують для позначення вищезгаданої " $\text{C}_{1-6}$  алкільної групи", в якій атом(и) водню заміщений(заміщені) 1-5 вищезгаданими "атомами галогенів". Конкретні приклади такої галоген- $\text{C}_{1-6}$  алкільної групи включають фторметильну групу, дифторметильну групу, трифторметильну групу, трихлорметильну групу, 1-фторетильну групу, 2-фторетильну групу, 2-хлоретильну групу, 1,2-дифторетильну групу, 2,2-дифторетильну групу, 2,2,2-трифторетильну групу, 1-фторпропільну групу, 2-фторпропільну групу, 3-фторпропільну групу, 3-хлорпропільну групу, 2-фтор-2-пропільну групу, 4-фторбутильну групу, 5-фторпентильну групу та 6-фторгексильну групу, переважно фторметильну групу, дифторметильну групу та трифторметильну групу.

[0016]

Вираз "гідроксі- $\text{C}_{1-6}$  алкільна група" застосовують для позначення вищезгаданої " $\text{C}_{1-6}$  алкільної групи", в якій атом(и) водню заміщений(заміщені) 1-2 гідроксильними групами. Конкретні приклади таких гідроксі- $\text{C}_{1-6}$  алкільних груп включають гідроксиметильну групу, 1-гідроксіетильну групу, 2-гідроксіетильну групу, 1,2-дигідроксіетильну групу, 1-гідроксіпропільну групу, 2-гідроксіпропільну групу, 3-гідроксіпропільну групу, 2-гідрокси-2-пропільну групу, 1,2-

дигідроксипропільну групу, 1,3-дигідроксипропільну групу, 2,3-дигідроксипропільну групу, 4-гідроксибутильну групу, 5-гідроксипентильну групу та 6-гідроксигексильну групу, переважно гідроксиметильну групу, 1-гідроксіетильну групу та 2-гідроксіетильну групу.

[0017]

5 Вираз " $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільна група" застосовують для позначення вищезгаданої " $C_{1-6}$  алкоксигрупи", зв'язаної з вищезгаданою " $C_{1-6}$  алкільною групою". Конкретні приклади такої  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкільної групи включають метоксиметильну групу, 1-метоксіетильну групу, 2-метоксіетильну групу, 1-метоксипропільну групу, 2-метоксипропільну групу, 3-метоксипропільну групу, 2-метокси-2-пропільну групу, (1-пропілокси)метильну групу, (2-пропілокси)метильну групу, 10 1-(1-пропілокси)етильну групу, 2-(1-пропілокси)етильну групу, 1-(2-пропілокси)етильну групу, 2-(2-пропілокси)етильну групу, 1-(1-пропілокси)пропільну групу, 2-(1-пропілокси)пропільну групу, 3-(1-пропілокси)пропільну групу, 2-(1-пропілокси)-2-пропільну групу, 1-(2-пропілокси)пропільну групу, 2-(2-пропілокси)пропільну групу, 3-(2-пропілокси)пропільну групу та 2-(2-пропілокси)-2-пропільну групу, переважно метоксіетильну групу, 1-метоксіетильну групу та 2-метоксіетильну групу.

[0018]

Вираз " $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група" застосовують для позначення алкільної групи, що містить 1-6 атомів вуглецю, в якій один атом водню заміщений карбонільною групою. Приклади переважної  $C_{1-6}$  алкілкарбонільної групи включають ацетильну групу, пропіонільну групу та 20 бутирільну групу.

[0019]

Вираз " $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група" застосовують для позначення алкільної групи, що містить 1-6 атомів вуглецю, в якій один атом водню заміщений сульфонільною групою. Приклади такої  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи включають метилсульфонільну групу, 25 етилсульфонільну групу, н-пропілсульфонільну групу, ізопропілсульфонільну групу, н-бутилсульфонільну групу, ізобутилсульфонільну групу, трет-бутилсульфонільну групу, н-пентилсульфонільну групу, ізопентилсульфонільну групу, неопентилсульфонільну групу, н-гексилсульфонільну групу та 1-метилпропілсульфонільну групу.

[0020]

30 Вираз " $C_{3-8}$  циклоалкільна група" застосовують для позначення циклічної алкільної групи, що містить 3-8 атомів вуглецю. Приклади переважної  $C_{3-8}$  циклоалкільної групи включають циклопропільну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу, циклогептильну групу та циклооктильну групу.

[0021]

35 Вираз "арильна група" застосовують для позначення арильної групи, вибраної з групи 1. Група 1 означає фенільну групу, нафтильну групу, азуленільну групу, антрильну групу та фенантрильну групу, переважно фенільну групу та нафтильну групу.

[0022]

Вираз "гетероарильна група" застосовують для позначення гетероарильної групи, вибраної з групи 2. Група 2 означає фурильну групу, тієнільну групу, піролільну групу, імідазолільну групу, 40 триазолільну групу, тетразолільну групу, тіазолільну групу, піразолільну групу, оксазолільну групу, ізоксазолільну групу, ізотіазолільну групу, фуразанільну групу, тіадіазолільну групу, оксадіазолільну групу, піридинільну групу, піразинільну групу, піридазинільну групу, триазинільну групу, індолільну групу, ізоіндолільну групу, індазолільну групу, бензоксазолільну групу, бензізоксадіазолільну групу, бензотіазолільну групу, бензізотіазолільну групу, хінолільну групу та ізохінолільну групу, переважно тієнільну групу та піридинільну групу.

[0023]

Вираз "гетероциклічна група" застосовують для позначення арильної групи, вибраної з групи 3. Група 3 означає фурильну групу, тієнільну групу, піролільну групу, імідазолільну групу, 50 триазолільну групу, тетразолільну групу, тіазолільну групу, піразолільну групу, оксазолільну групу, ізоксазолільну групу, ізотіазолільну групу, фуразанільну групу, тіадіазолільну групу, оксадіазолільну групу, піридинільну групу, піразинільну групу, піридазинільну групу, піримідинільну групу, триазинільну групу, 2-піридонільну групу, 4-піридонільну групу, піридазидонільну групу, піримідидонільну групу, пуринільну групу, птеридинільну групу, хінолільну групу, ізохінолільну групу, нафтилідильну групу, хіноксалильну групу, цинолільну групу, хіназолільну групу, фталазильну групу, імідазопіридинільну групу, імідазотіазолільну групу, імідазооксазолільну групу, бензімідазолільну групу, індолільну групу, ізоіндолільну групу, індазолільну групу, піролопіридинільну групу, тієнопіридинільну групу, фторпіридинільну групу, бензоксазолільну групу, бензізоксадіазолільну групу, бензотіазолільну групу, 60 бензізотіазолільну групу, піридопіримідинільну групу, оксодигідропіридопіримідинільну групу,

бензофурильну групу, бензотієнільну групу, бензотіадіазолільну групу, бензо[1,3]діоксолільну групу, тієнофурильну групу, дигідроізобензофуранільну групу, хроманільну групу, ізохроманільну групу, 1,3-діоксаінданільну групу, 1,4-діоксатетралінільну групу та дигідробензо[1,4]оксазінільну групу, переважно тіазолільну групу, оксазолільну групу, піридилільну групу, піразинільну групу, піридазинільну групу, піримідинільну групу, хінолільну групу та ізохінолільну групу.

[0024]

Вираз "група-замісник  $\alpha$ " застосовують для позначення ціаногрупи, атома галогену, гідроксильної групи, оксогрупи, формули  $-NR_6R_7$ , де кожний із  $R_6$  та  $R_7$  незалежно представляє собою атом водню або  $C_{1-6}$  алکیلну групу,  $C_{1-6}$  алкільної групи, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільної групи, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільної групи, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ , арильної групи, вибраної з групи 1, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ , та гетероарильної групи, вибраної з групи 2, яка може необов'язково містити від 1 до 3 замісників, вибраних із групи-замісника  $\beta$ . Переважно "група-замісник  $\alpha$ " є ціаногрупою, атомом фтору, атомом хлору, атомом бром, гідроксильною групою, диметиламіно-групою, гідроксиметильною групою, фторметильною групою, трифторметильною групою, метоксигрупою, етоксигрупою, метоксиметильною групою або ціанометильною групою.

[0025]

Вираз "група-замісник  $\beta$ " застосовують для позначення ціаногрупи, атома галогену, гідроксильної групи,  $C_{3-8}$  циклоалкільної групи та  $C_{1-6}$  алкоксигрупи.

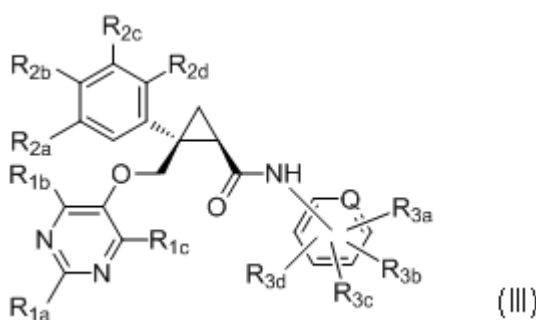
[0026]

Циклопропанова сполука формули (I) згідно із даним винаходом може також бути фармацевтично прийнятною сіллю. Конкретні приклади таких фармацевтично прийнятних солей включають: солі неорганічних кислот (наприклад, сульфат, нітрат, перхлорат, фосфат, карбонат, бікарбонат, гідрофторид, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид); органічні карбоксилати (наприклад, ацетат, оксалат, малеат, тартрат, фумарат, цитрат); органічні сульфонати (наприклад, метансульфонат, трифторметансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, камфорсульфонат); солі амінокислот (наприклад, аспартат, глутамат); солі четвертинного аміну; солі лужних металів (наприклад, натрієва сіль, калієва сіль); та солі лужноземельних металів (наприклад, магнієва сіль, кальцієва сіль).

[0027]

Варіанти здійснення даного винаходу включають сполуку, представлену наступною формулою (IV), або її фармацевтично прийнятну сіль:

[Формула 11]

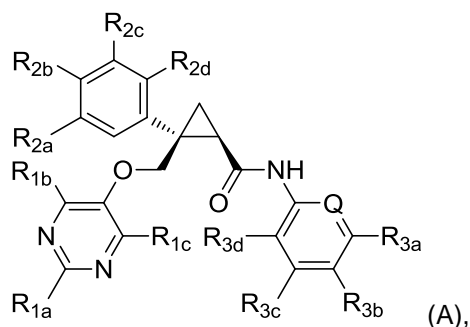


де Q,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$ ,  $R_{2d}$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_{3c}$  та  $R_{3d}$  мають такі ж самі визначення, як такі відповідно до вищевказаного [6].

[0028]

Варіанти здійснення даного винаходу включають сполуку, представлену наступною формулою (A), або її фармацевтично прийнятну сіль:

[Формула 12]

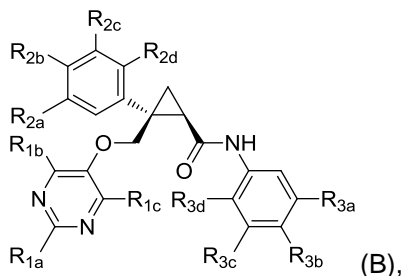


де Q, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> та R<sub>2d</sub> мають такі ж самі визначення, як такі відповідно до вищенаведеного [7], та якщо Q представляє собою -CH- або атом азоту, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub> та R<sub>3d</sub> мають такі ж самі визначення, як такі відповідно до вищенаведеного [7].

[0029]

Варіанти здійснення даного винаходу включають сполуку, представлену наступною формулою (B), або її фармацевтично прийнятну сіль:

[Формула 13]

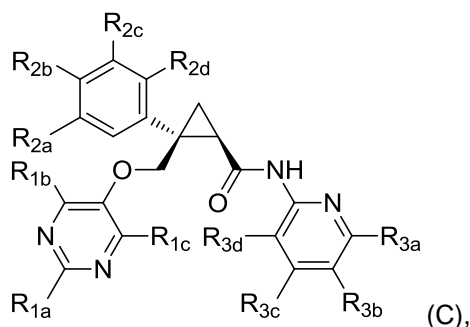


де R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>2d</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub> та R<sub>3d</sub> мають такі ж самі визначення, як такі відповідно до вищенаведеного [8].

[0030]

Варіанти здійснення даного винаходу включають сполуку, представлену наступною формулою (C), або її фармацевтично прийнятну сіль:

[Формула 14]



де R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>2d</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub> та R<sub>3d</sub> мають такі ж самі визначення, як такі відповідно до вищенаведеного [9].

[0031]

У варіанті здійснення даного винаходу переважною є сполука формули (IV) або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q являє собою -CH- або атом азоту, та якщо Q являє собою атом азоту, -NH- з -CONH- може бути зв'язаний у 2-, 3- або 4-положенні відносно Q фенільного кольца.

[0032]

У варіанті здійснення даного винаходу переважною є сполука формули (B) або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sub>1a</sub> являє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу; R<sub>1b</sub> являє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; R<sub>1c</sub> являє собою атом водню; кожний із R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> та R<sub>2d</sub> незалежно являє собою атом водню, атом галогену,

C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; кожний із R<sub>3a</sub> та R<sub>3c</sub> незалежно являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, ціаногрупу або ціано-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; R<sub>3b</sub> являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; та R<sub>3d</sub> представляє собою атом водню або атом фтору.

[0033]

У варіанті здійснення даного винаходу переважною є сполука формули (C) або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sub>1a</sub> являє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу або гідрокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; R<sub>1b</sub> являє собою C<sub>1-6</sub> алкільну групу, гідрокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; R<sub>1c</sub> являє собою атом водню або гідроксильну групу; кожний із R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> та R<sub>2d</sub> незалежно являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; R<sub>3a</sub> являє собою замісник, вибраний із атома водню, атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи та C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільної групи; R<sub>3b</sub> являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу або галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; R<sub>3c</sub> являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупу або C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільну групу; та R<sub>3d</sub> являє собою атом водню.

[0034]

У варіанті здійснення даного винаходу особливою переважною є сполука формули (C) або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sub>1a</sub> являє собою метильну групу; R<sub>1b</sub> являє собою метильну групу, етильну групу, гідроксиметильну групу, метоксиметильну групу або метоксietильну групу; та R<sub>1c</sub> являє собою атом водню.

[0035]

Зокрема, циклопропанова сполука або її фармацевтично прийнятна сіль згідно із даним винаходом переважно вибрана із наступних сполук:

- 1) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 1),
- 2) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 16),
- 3) (1R,2S)-N-[3-(диметиламіно)феніл]-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 19),
- 4) (1R,2S)-N-(3-хлорфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 24),
- 5) (1R,2S)-N-(3-ціано-4-фторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 26),
- 6) (1R,2S)-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 32),
- 7) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(3-метоксифеніл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 36),
- 8) (1R,2S)-N-[3-(ціанометил)феніл]-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 39),
- 9) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-феніл-N-[3-(трифторметил)феніл]циклопропанкарбоксамід (приклад 43),
- 10) (1R,2S)-N-(5-хлор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 45),
- 11) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 51),
- 12) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-[5-фтор-4-(метоксиметил)піридин-2-іл]-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 71),
- 13) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 73),
- 14) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 82),
- 15) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 84),
- 16) (1R,2S)-N-(4-хлорпіридин-2-іл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 85),
- 17) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-N-(5-фтор-4-метоксиметилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 86),
- 18) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-(3-фторфеніл)-N-(4-

фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 92),

19) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-N-

фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 93),

20) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-

5 (3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 94),

21) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 95),

22) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-

фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 96),

10 23) (1R,2S)-2-((2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси)метил}-2-(4-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 100).

24) (1R,2S)-2-{[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-

(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 104),

25) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метоксиметилпіридин-2-

15 іл)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 109),

26) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл]окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 111).

27) (1R,2S)-2-(3-ціанофеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-

метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 117),

20 28) (1R,2S)-2-[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 119),

29) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-

фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 120),

30) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-

25 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 121),

31) (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2-(4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 129),

32) (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(4-

фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 130),  
30 33 (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл]окс]метил}-N-(піридин-2-

циклопропанкарбоксамід (приклад 131),

34) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 132),

35) (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-

35 фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 133),

36) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 134),

37) (1R,2S)-N-(2,4-дифторфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-

іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 135),

38) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 137),

39) (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-

метоксипіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 138),  
40) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-[[4-(метоксиметил)-2-метилпіримідин-5-іл]окси]метил]-

енілциклопропанкарбоксамід (приклад 139),

41) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-{{(4-(метоксиметил)-2-метилпіримідин-5-іл)окси}метил}-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 140),

42) (1R,2S)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[[4-(метоксиметил)-2-метилпіримідин-5-іл]окси]метил}-

2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 141),

43) (1R,2S)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 145),

44) (1R,2S)-N-(4-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-

фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 149),

45) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-{[(4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-

55 фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 150),  
46) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси}метил}-N-(5-фтор-4-

тилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 164),

47) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[2-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 165),

48) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-{[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(піридин-2-

і) циклопропанкарбоксамід (приклад 166),

49) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-окси)метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 167),

50) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 168),

51) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[2-(4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 169),

52) (1R,2S)-N,2-біс(3,4-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 170),

53) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[2-(4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 173).

54) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-(3-гидроксифеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 186).

55) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл]окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-метоксифеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 189).

56) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-гидроксифеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 190).

57) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіримидин-2-іл)-2-[(4-метоксиметил-2-метилпіримидин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 191).

58) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 192).

59) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-  
ридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 193).

60) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 194).

61) (1R,2S)-N-2-біс(3-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-окси]метил]циклопропанкарбоксамід (приклад 195).

62) (1R,2S)-N-(2,4-дифторфеніл)-2-((4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил)циклопропанкарбоксамід (приклад 196).

63) (1R,2S)-N-(2,5-дифторфеніл)-2-(3-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-метил]метил]пропанкарбоксамід (приклад 197)

64) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)-2-[[4-(4-метоксиметилпиперидин-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]пиперидинкарбоксамід (приклад 198)

(1R,2S)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-типіримідин-5-іл)окси]метил]нікпропанкарбоксамід (приклад 199)

66) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпиримідин-5-іл)окси]метил}-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]циклопропанкарбоксамід (приклад 201)

67) (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-оксил)метил]пропанкарбоксамід (приклад 202)

68) (1R,2S)-N,2-біс(4-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл]оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 203)

69) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)оксиметил]пропанкарбоксамід (приклад 203),

1R,2S)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-фтор-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбоксамід (приклад 305)

метилпіримідин-5-і(4-оксиметил)циклопропанкарбоксамід (приклад 203),  
71) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-і(4-оксиметил)циклопропанкарбоксамід (приклад 203)

72) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[4-(метоксипропанкарбоксамід-5-іл)оксипіримідин-5-іл)метил]-N-метил-2-іл-2-пропанкарбоксамід (приклад 311)

73) (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіридин-5-іл)окси]метилпропанкарбоксамід (приклад 212)

(1R,2S)-N,2-біс(3,4-дифторфеніл)-2-[(4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)метил]нікотинопропанкарбооксамід (приклад 314).

75) (1R,2S)-N-(2,4-дифторфеніл)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[4-(метоксиметил)-2-метилпіримідин-5-іл]окси]пропанкарбоксамід (приклад 216)

76) (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[4-(метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-метил-3-іл-2,3,4,5-тетрагідропіридин-6-карбоксамід (додаток 218),

77) (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-N-(4-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)]карбоніл]циклопропанкарбоксамід (приклад 218),

кси́метил}циклопропанкарбо́ксамід (приклад 219),  
78) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[[4-метоксиметил-2-

[illegible]

5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 323),

109) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-[5-фтор-2-гідроксифеніл]-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 324),

110) (1R,2S)-2-[[2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 326),

111) (1R,2S)-N-(2-ціанопіридин-4-іл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 41),

112) (1R,2S)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 293),

113) (1R,2S)-N-(5-хлор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 295),

114) (1R,2S)-N-(3,4-фторпіридин-2-іл)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 296),

115) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[N-(2-метил-4-трифторметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]циклопропанкарбоксамід (приклад 302),

116) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(6-фтор-5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 327),

117) (1R,2S)-N-(2-хлорпіридин-4-іл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 33),

118) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(6-фторпіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 53),

119) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 61),

120) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(6-фторпіридин-3-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 88),

121) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-метоксипіридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 89),

122) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(6-фтор-5-метилпіридин-3-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 91),

123) (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(4-фторфеніл)-N-(5-метоксипіридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 112),

124) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)-2-[[4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід (приклад 200),

125) (1R,2R)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)етил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 292),

126) (1R,2S)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-N-(4-фторфеніл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 294),

127) (1R,2S)-2-[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 317),

128) (1R,2S)-2-[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(4-фторфеніл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 318)

та

129) (1R,2S)-2-[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 321).

Більш переважно циклопропанова сполука або її фармацевтично прийнятна сіль вибрана з наступних сполук:

(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 1),

(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (приклад 51),

(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 82),

(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 95),

(1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 129) та

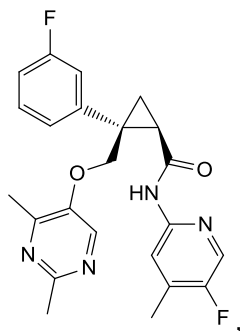
(1R,2S)-2-[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 240).

Особливо переважно циклопропанова сполука або її фармацевтично прийнятна сіль вибрана з наступних сполук:

(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (приклад 82), представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 15]

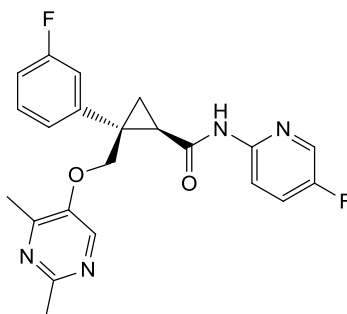
5



(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 95), представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 16]

10



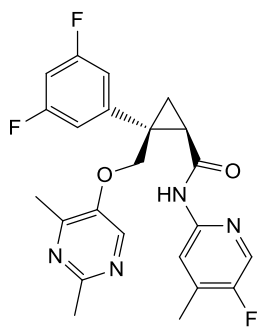
та

(1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (приклад 129), представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:

[Формула 17]

15

20



[0036]

Далі буде описано спосіб одержання сполуки формули (I) згідно із даним винаходом [яку надалі в даному документі називають сполукою (I); сполуки, представлені іншими формулами, будуть названі аналогічним чином] або її фармацевтично прийнятної солі.

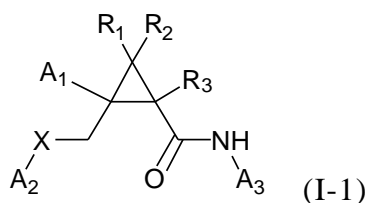
У формулі (I) у випадку, якщо L представляє собою формулу -CONH-, сполуку (I) або її фармацевтично прийнятну сіль можна одержати наступним способом.

Сполуку (I), представлену наступною формулою (I-1), та її проміжну сполуку синтезують, наприклад, за допомогою наступних загальних способів одержання та способів, описаних в прикладах одержання та в Прикладах, які буде описано далі.

25

30

Формула (I-1):  
[Формула 18]



5

де  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  та  $X$  мають такі ж самі визначення, як такі описані вище.  
[0037]

"Група, що відходить" у вихідній сполуці, що застосовується при одержанні сполуки (I) згідно із даним винаходом, особливим чином не обмежена за умови, що її можна використовуватися в реакції нуклеофільного заміщення. Переважні приклади такої групи, що відходить, включають атом галогену,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілокси-групу, яка може бути заміщеною вищеописаною групою-замісником  $\alpha$ , та арилсульфонілокси-групу, яка може бути заміщеною вищеописаною групою-замісником  $\alpha$ . Конкретні приклади включають атом хлору, атом бром, атом йоду, метансульфонілокси-групу, трифторметансульфонілокси-групу та пара-толуолсульфонілокси-групу.

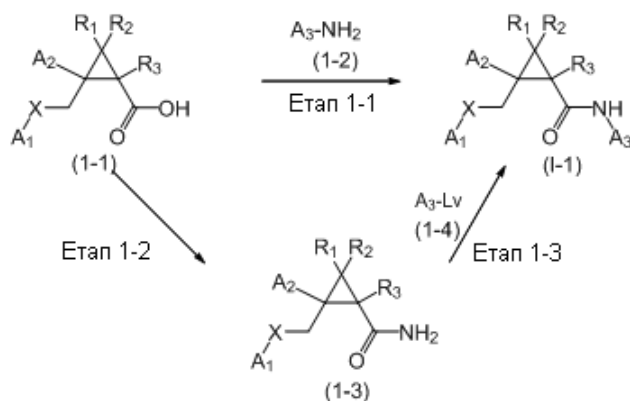
15

[0038]

1. Загальний спосіб одержання 1

[Формула 19]

Схема 1



20

де кожний із  $R_1$ ,  $R_2$  та  $R_3$  представляє собою водень;  $L_v$  представляє собою групу, що відходить, включаючи, наприклад, атом галогену (атом хлору, атом бром, атом йоду і т. д.) та сульфонілокси-групу, таку як метансульфонілокси-група, пара-толуолсульфонілокси-група або трифторметансульфонілокси-група (яка представлена TfO у формулі); та  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  та  $X$  мають такі ж значення, як такі, описані вище.

25

[0039]

Етап 1-1

Даний етап являє собою етап безпосередньої конденсації сполуки (1-1) зі сполукою (1-2) (спосіб 1) або індукції сполуки (1-1) в галогенангідрид (спосіб 2), змішаний ангідрид кислоти (спосіб 3), активний естер (спосіб 4) або подібне, а потім конденсації одержаного продукту зі сполукою (1-2) з тим, щоб одержати сполуку (I-1).

30

[0040]

Спосіб 1

Якщо сполуку (1-1) безпосередньо конденсують зі сполукою (1-2), застосовують засіб, що конденсує. Таку реакцію конденсації можна проводити при таких самих умовах, як умови, що звичайно застосовують, описані в публікаціях, як описано нижче. Відомі способи описані, наприклад, в Rosowsky, A.; Forsch, R. A.; Moran, R. G.; Freisheim, J. H.; J. Med. Chem., 34(1), 227-234 (1991), Brzostowska, M.; Brossi, A.; Flippen-Anderson, J. L.; Heterocycles, 32(10), 1968-1972 (1991), Romero, D. L.; Morge, R. A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P. D.; Palmer, J. R.; Johnson,

40

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).

Сполука (1-1) може бути або у вільній формі, або сіллю.

[0041]

Розчинник, що застосовується в дійсному винаході, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію. Приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, етилацетат, метилацетат, дихлорметан, хлороформ, N,N-диметилформамід, толуол та ксилол. Приклади засобу, що конденсує, включають CDI (N,N'-карбонілдіімідазол), BOP (гексафторфосфат 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси(три(диметиламіно))фосфонію), WSC (гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду), DCC (N,N-дициклогексилкарбодіімід), діетилфосфорилціанід та PyBOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(піролідпіролідіно)фосфонію). Сполуку (1-2) застосовують у кількості від 1 еквівалента до значною мірою надлишкової кількості відносно сполуки (1-1). До того ж органічну основу, таку як триетиламін, можна додавати у кількості від 1 еквівалента до значною мірою надлишкової кількості до сполуки (1-1), коли необхідно.

Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 0,5 до 48 годин і переважно від 0,5 до 24 годин. Температура реакційної суміші залежить від застосовуваного вихідного матеріалу, застосовуваного розчинника і т. п. та, отже, особливо не обмежена. Переважно вона варіює від температури охолодження льодом до температури повернення флегми розчинника.

[0042]

Спосіб 2: (спосіб синтезу із застосуванням галогенангідриду)

В даній реакції сполуку (1-1) перетворюють на відповідний галогенангідрид згідно зі способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки, а потім галогенангідриду дають можливість реагувати зі сполукою (1-2) з одержанням сполуки (I-1).

Приклади основи, що застосовується в реакції, включають триетиламін, піридин, карбонат калію та діізопропілетиламін. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від -78°C до температури повернення флегми розчинника та переважно від -20°C до кімнатної температури. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та здатний розчиняти вихідну речовину до певної міри. Переважні приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран, ефір, толуол та дихлорметан.

[0043]

Спосіб 3: (спосіб синтезу із застосуванням ангідриду кислоти)

Після того як сполуку (1-1) перетворили на змішаний ангідрид кислоти, змішаному ангідриду кислоти давали можливість реагувати зі сполукою (1-2) з тим, щоб одержати сполуку (I-1). Змішаний ангідрид кислоти можна синтезувати способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки. Наприклад, його можна синтезувати за допомогою реакції сполуки (1-1) з естером хлормурашиної кислоти, таким як етилхлорформіат, у присутності основи, такої як триетиламін. Такий естер хлормурашиної кислоти та основу застосовують у кількості від 1 до 2 еквівалентів відносно сполуки (1-1). Температура реакційної суміші становить від -30°C до кімнатної температури та переважно від -20°C до кімнатної температури.

Етап конденсації змішаного ангідриду кислоти та сполуки (1-2) проводять, наприклад, за допомогою реакції змішаного ангідриду кислоти зі сполукою (1-2) в розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід. Сполуку (1-2) застосовують у кількості від 1 еквівалента до значною мірою надлишкової кількості відносно змішаного кислотного ангідриду.

Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 0,5 до 48 годин і переважно від 0,5 до 12 годин. Температура реакційної суміші становить від -20°C до 50°C та переважно від -20°C до кімнатної температури.

[0044]

Спосіб 4: (спосіб синтезу із застосуванням активного естеру)

Після того як сполуку (1-1) перетворили на активний естер, активному естеру дають можливість реагувати зі сполукою (1-2) з тим, щоб одержати сполуку (I-1). Етап одержання активного естеру проводять, наприклад, за допомогою реакції сполуки (1-1) з реактивом для синтезу активного естеру в розчиннику, такому як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, у присутності засобу, що конденсує, такого як DCC. Прикладом реактиву для синтезу активного естеру є N-гідроксисукцинімід. Такий реактив для синтезу активного естеру та засіб, що конденсує, застосовують у кількості від 1 до 1,5 еквівалента відносно сполуки (1-1).

Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 0,5 до 48 годин і переважно

від 0,5 до 24 годин.

Температура реакційної суміші становить від -20°C до -50°C та переважно від -20°C до кімнатної температури.

Етап конденсації активного естеру та сполуки (1-2) проводять, наприклад, за допомогою реакції активного естеру зі сполукою (1-2) в розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід. Сполуку (1-2) застосовують у кількості від 1 еквівалента до значною мірою надлишкової кількості відносно активного естеру. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 0,5 до 48 годин і переважно від 0,5 до 24 годин. Температура реакційної суміші становить від -20°C до -50°C та переважно від -20°C до кімнатної температури.

[0045]

Етап 1-2

Даний етап являє собою етап одержання сполуки (1-3) зі сполуки (1-2).

Даний етап являє собою етап перетворення сполуки (1-1) у відповідний галогенангідрид або ангідрид кислоти за допомогою способів, описаних у способі 2 та способі 3 вище, а потім реакції галогенангідриду або ангідриду кислоти з аміаком із тим, щоб одержати сполуку (1-3). Аміак, що застосовується в реакції, може бути або газом, або водним розчином. Він також може бути сіллю амонію. Сполуку (1-3) можна також одержати за допомогою реакції гексаметилдисилазану з галогенангідридом та потім додавання метанолу до продукту реакції з наступною обробкою кислотою (R. Pellegata et al., Synthesis, 1985, 517).

Більше того, сполуку (1-3) можна також одержати шляхом нагрівання сполуки (1-1) та сечовини.

[0046]

Етап 1-3

Даний етап являє собою етап одержання сполуки (1-1) зі сполуки (1-3).

Він являє собою етап піддавання сполуки (1-3) та сполуку (1-4) реакції конденсації за допомогою перехідного металу з тим, щоб одержати сполуку (1-1).

На даному етапі реакцію можна проводити при умовах, які звичайно застосовують для реакції конденсації між арилгалогенідом або арилбороновою кислотою та амідом кислоти, при яких застосовують перехідний метал.

Реакція конденсації із застосуванням міді описана, наприклад, в публікаціях, таких як Hanhui Xu, Christian Wolf, Chem. Commun, 2009, 1715; та Suribabu Jammi et al., Synlett. 2009 (20), 3323. Тип мідьвмісного реактиву, що застосовується в даній реакції, особливо не обмежений. Переважні приклади такого мідьвмісного реактиву включають йодид міді, окис міді та трифторметансульфонат міді(II).

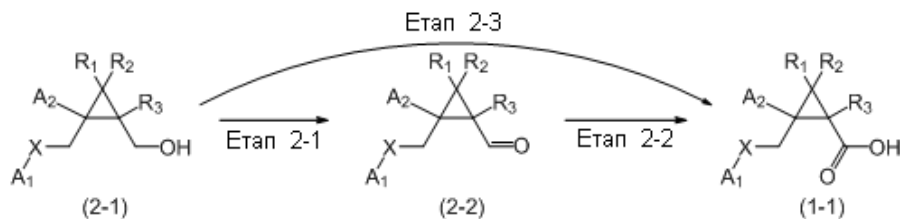
Реакція конденсації з застосуванням комплексу паладію описана, наприклад, у публікації, такий як Van den Hoogenband, A et al., Tetrahedron Lett. 2004, 45, 8535; та Ghosh, A et al., Org. Lett. 2003, 5, 2207. Тип паладійвмісного реактиву, що застосовується в даній реакції, особливо не обмежений. Переважні приклади такого паладійвмісного реактиву включають трис(добензиліденацетон)дипаладій, хлорид паладію та ацетат паладію(II). Приклади ліганду, що застосовується в даній реакції, включають XantPhos (4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен), X-Phos (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл), BINAP (2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил), DPPF (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен) і трис(трет-бутилокси)фосфін. Реактив на основі перехідного металу застосовують в кількості від приблизно 0,001 до 0,1 еквівалента відносно кількості вихідного матеріалу. Тип розчинника, що застосовується в даній реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади такого розчинника включають бензол, толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, 1-метил-2-піролідон, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил та пропіонітрил. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона варіює від температури охолодження льодом до температури повернення флегми розчинника та переважно від кімнатної температури до температури повернення флегми розчинника, наприклад. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 0,5 до 48 годин і переважно від 0,5 до 24 годин.

[0047]

Загальний спосіб одержання 2

[Формула 20]

Схема 2



де  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  та  $X$  мають такі ж значення, як такі, описані вище.

[0048]

- 5 Загальний спосіб одержання 2 являє собою спосіб одержання сполуки (1-1), тобто проміжної сполуки для синтезу сполуки (I-1) згідно із даним винаходом, в якому застосовують сполуку (2-1) в якості вихідного матеріалу, та який включає [етап 2-1] та [етап 2-2] або [етап 2-3].

Сполуку (2-1) можна також одержати з комерційно доступного продукту способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, її можна також одержати шляхом застосування

- 10 способів, описаних в прикладах одержання в прикладах.

[0049]

Етап 2-1

Даний етап являє собою етап піддавання сполуки (2-1) реакції окиснення з одержанням сполуки (2-2). Альдегідну сполуку можна одержати зі спиртової сполуки згідно зі способом,

- 15 відомим фахівцю в даній галузі техніки.

Приклади відомого способу окиснення, що застосовується в реакції, включають окиснення за Сверном, окиснення за Кори-Кімом, окиснення за Моффатом, окиснення PCC, окиснення PDC, окиснення за Десс-Мартіном, окиснення  $SO_3$ -піридином та окиснення TEMPO.

Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Приклади такого розчинника включають

- 20 диметилсульфоксид, тетрагідрофуран, толуол, дихлорметан та хлороформ.

Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $-78^\circ\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника та переважно від  $-78^\circ\text{C}$  до кімнатної температури. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48

- 25 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

[0050]

Етап 2-2

Даний етап являє собою етап піддавання сполуки (2-2) реакції окиснення з одержанням сполуки (1-1). Сполуку карбонової кислоти можна одержати з альдегідної сполуки згідно зі

- 30 способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки.

В якості способу окиснення можна використовувати спосіб окиснення, що звичайно застосовується. Наприклад, можна використовувати способи, описані в прикладах одержання в прикладах.

[0051]

Етап 2-3

Даний етап являє собою етап піддавання сполуки (2-1) реакції окиснення з одержанням сполуки (1-1). В якості умов окиснення можна використовувати умови, що звичайно застосовуються. Наприклад, окиснення можна проводити із застосуванням TEMPO-бісацетилйодбензолу. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за

- 40 умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Наприклад, дихлорметан, хлороформ, ацетонітрил, толуол або подібні змішують із водою, та можна застосовувати змішаний розчинник.

Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $0^\circ\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника. Час реакції особливо не обмежений. Як

- 45 правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Більше того, можна використовувати способи, описані в прикладах одержання в Прикладах.

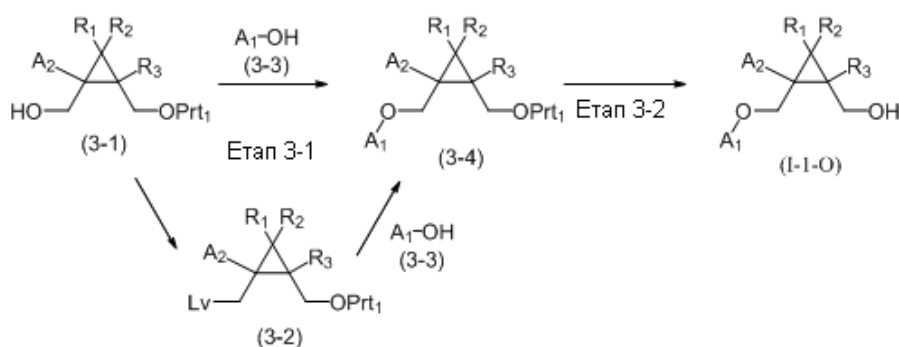
[0052]

Загальний спосіб одержання 3

[Формула 23]

- 50

Схема 3



де Lv представляє собою групу, що відходить, таку як атом галогену (атом хлору, атом бром, атом йоду або подібне), сульфониокси-групу, таку як метансульфониокси-групу, паратолуолсульфониокси-групу або трифторметансульфониокси-групу або подібне; Prt<sub>1</sub> представляє собою захисну групу для гідроксильної групи; та A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> мають такі ж значення, як такі, описані вище.

[0053]

Загальний спосіб одержання 3 являє собою спосіб одержання сполуки (I-1-O), тобто проміжної сполуки для синтезу сполуки (I) згідно із даним винаходом, в якому застосовують сполуку (3-1) в якості вихідного матеріалу, та який включає [етап 3-1] та [етап 3-2].

Сполуку (I-1-O) також можна також одержати з комерційно доступного продукту згідно зі способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, її можна одержати із застосуванням способів, описаних в прикладах одержання в Прикладах.

[0054]

## Етап 3-1

Даний етап являє собою етап забезпечення можливості безпосередньої реакції сполуки (3-1) зі сполукою (3-3) або перетворення сполуки (3-1) на сполуку (3-2) та потім реакції сполуки (3-2) зі сполукою (3-3) з тим, щоб одержати сполуку (3-4).

Якщо сполука (3-1) безпосередньо реагує зі сполукою (3-3), дану реакцію можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються в реакції Міцунобу (наприклад, умови, описані в O. Mitsunobu, Synthesis, 1(1981), D. L. Hughes, Organic Reactions, 42, 335(1992), і т. д.).

Реакцію проводять із застосуванням похідної фосфіну, такої як трифенілфосфін, та дієстеру азодикарбонової кислоти, наприклад, діетилазодикарбоксилату або діізопропілазодикарбоксилату. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Наприклад, можна застосовувати тетрагідрофуран, бензол, толуол або N,N-диметилформамід. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона варіює від температури охолодження льодом до кімнатної температури.

Альтернативно, сполуку (3-4) можна одержати шляхом перетворення сполуки (3-1) на сполуку (3-2) із групою, що відходить, та потім проведення реакції нуклеофільного заміщення між сполукою (3-2) та сполукою (3-3). Зокрема, основи дають можливість діяти на сполуку (3-3) з утворенням аніону та аніону потім дають можливість реагувати зі сполукою (3-2) з тим, щоб одержати сполуку (3-4), наприклад.

Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію. Дану реакцію можна проводити, даючи можливість придатній основі діяти на сполуку (3-3) у кількості від 1 еквівалента до значною мірою надлишкової кількості відносно сполуки в органічному розчиннику, такому як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід або диметилсульфоксид. Приклади основи, яку застосовують, включають гідроксид натрію, гідроксид калію, гідрид натрію, гідрид калію, метоксид натрію, етилат натрію та трет-бутоксид калію.

Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона варіює від -78°C до температури повернення флегми розчинника та переважно від температури охолодження льодом до 100°C.

Сполуку (3-2) можна одержати шляхом перетворення гідроксильної групи сполуки (3-1) на групу, що відходить.

Приклади такої групи, що відходить, включають атом галогену (атом хлору, атом бром або атом йоду) та сульфониокси-групу, таку як метансульфониокси-групу, пара-

толуолсульфонілокси-групу або трифторметансульфонілокси-групу.

Реакцію можна проводити при таких же умовах, як такі, що звичайно застосовуються в реакції перетворення гідроксильної групи на таку групу, що відходить, (наприклад, умови, описані в R. K. Crossland and K. L. Servis, *Journal of Organic Chemistry*, 35, 3195 (1970), Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, та Y. Tanabe, *Tetrahedron*, 55, 2183 (1999).

Якщо група, що відходить являє собою, наприклад, атом галогену, сполуку (3-2) можна одержати, даючи можливість сполуці (3-1) реагувати з тіонілхлоридом, тіонілбромідом, трибромідом фосфору або тетрагалогенметан-трифенілфосфіном. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Переважні приклади такого розчинника включають бензол, толуол, ксилол, дихлорметан та хлороформ. Крім того, можливий випадок, при якому позитивних результатів, таких як підвищення виходу, можна досягнути при додаванні основи. Основа, що застосовується в реакції, особливо не обмежена за умови, що вона не інгібує реакцію. Переважні приклади такої основи включають карбонат натрію, карбонат калію, триетиламін, піридин і N,N-діізопропілетиламін. Температура реакційної суміші, як правило, варіює від -78°C до температури повернення флегми розчинника та переважно від температури охолодження льодом до температури повернення флегми розчинника.

Якщо група, що відходить, являє собою сульфонілокси-групу, сполуку (3-2) можна одержати, даючи можливість сполуці (3-1) реагувати з метансульфонілхлоридом, паратолуолсульфонілхлоридом, безводною трифторметансульфоною кислотою і т. д. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Переважні приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран, толуол, ксилол, дихлорметан, хлороформ та N,N-диметилформамід. Температура реакційної суміші становить, як правило, від -78°C до температури повернення флегми розчинника та переважно від температури охолодження льодом до кімнатної температури. Крім того, можливий випадок, при якому позитивних результатів, таких як підвищення виходу, можна досягнути при додаванні основи. Основа, що застосовується в реакції, особливо не обмежена за умови, що вона не інгібує реакцію. Переважні приклади такої основи включають карбонат натрію, карбонат калію, триетиламін, піридин і N,N-діізопропілетиламін.

[0055]

Етап 3-2

Даний етап являє собою етап зняття захисної групи зі сполуки (3-4) з одержанням сполуки (I-1-O).

Якщо  $\text{Prt}_1$  представляє собою трет-бутилдиметилсилільну групу або трет-бутилдифенілсилільну групу, реакцію можна проводити при таких же умовах, як такі, що звичайно застосовуються в реакції зняття силільної захисної групи (наприклад, умови, описані у публікації, такий як T. W. Green and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition," John Wiley & Sons (1999), pp. 113-148). Зокрема, дають можливість фториду тетра-н-бутиламонію діяти на сполуку (3-4) в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, або дають можливість соляній кислоті діяти на сполуку (3-4) в етанолі з тим, щоб одержати сполуку (I-1-O). Розчинник, що застосовується в даній реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади такого розчинника включають дихлорметан, метанол, етанол, пропанол, етилацетат, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан. Крім того, можливий випадок, при якому позитивних результатів, таких як підвищення виходу, можна досягти при додаванні оцтової кислоти.

Якщо  $\text{Prt}_1$  являє собою бензильну групу, реакцію можна проводити при таких же умовах, як такі, що звичайно застосовуються в реакції зняття бензильної захисної групи (наприклад, умови, описані у публікації, такий як T. W. Green and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition," John Wiley & Sons (1999), pp. 76-86). Зокрема, реакцію можна проводити, наприклад, за допомогою способу каталітичного відновлення, в якому застосовують паладій на вугіллі, гідроксид паладію на вугіллі або подібне в якості каталізатора в органічному розчиннику, такому як етанол, в атмосфері водню.

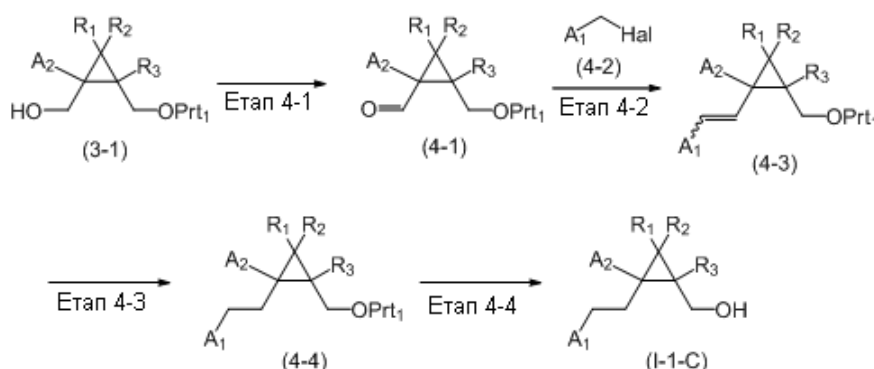
Розчинник, що застосовується в даній реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію. Приклади такого розчинника включають метанол, етанол, пропанол, етилацетат, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан. Умови реакції особливо не обмежені. Реакцію можна проводити при температурі від кімнатної температури до температури повернення флегми розчинника при тиску від нормального атмосферного тиску до тиску 150 атмосфер і переважно при температурі від кімнатної температури до 60°C при тиску від нормального атмосферного тиску до тиску 5 атмосфер.

[0056]

Загальний спосіб одержання 4

[Формула 22]

Схема 4



5

де  $\text{Pr}_1$ ,  $\text{A}_1$ ,  $\text{A}_2$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  та  $\text{R}_3$  мають такі ж значення, як такі, описані вище.

Загальний спосіб одержання 4 являє собою спосіб одержання сполуки (I-1-C), тобто проміжної сполуки для синтезу сполуки (I) згідно із даним винаходом, при якому застосовують сполуку (3-1) в якості вихідного матеріалу, та який включає 4 етапи з [етапу 4-1] по [етап 4-4].

10

Сполуку (I-1-C) можна також одержати з комерційно доступного продукту способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, її можна одержати з використанням способів, описаних в прикладах одержання в Прикладах.

[0057]

15

Етап 4-1

Даний етап являє собою етап окиснення спиртової сполуки (3-1) з одержанням альдегіду (4-1). Дану реакцію можна проводити при таких самих умовах, як такі для етапу 2-1.

[0058]

Етап 4-2

20

Даний етап являє собою етап одержання олефіну (4-3) з альдегіду (4-1). Дану реакцію можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються. Зокрема, наприклад, застосовують сполуку (4-2) та реактив Віттіга, синтезований з трифенілфосфіну, та їм дають можливість реагувати зі сполукою (4-1) у присутності основи з тим, щоб одержати сполуку (4-3).

[0059]

25

Етап 4-3

Даний етап являє собою етап відновлення олефіну відповідно до каталітичного відновлення воднем. Дану реакцію можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються.

[0060]

Етап 4-4

30

Даний етап являє собою етап зняття захисної групи зі сполуки (4-3) з одержанням сполуки (I-1-C). Дану реакцію можна проводити тем же способом, як такий для етапу 3-2.

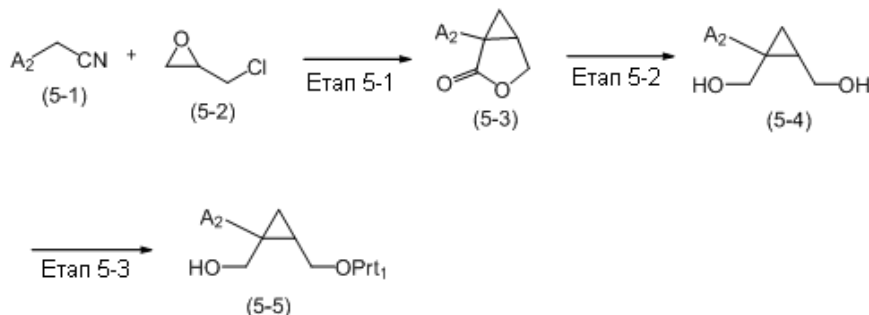
[0061]

5. Загальний спосіб одержання 5

[Формула 23]

35

Схема 5



де  $Prt_1$  та  $A_1$  мають такі самі значення, як такі, описані вище.

Загальний спосіб одержання 5 являє собою спосіб одержання сполуки (5-5), тобто проміжної сполуки для синтезу сполуки (I) згідно із даним винаходом, в якому застосовують сполуку (5-1) в якості вихідного матеріалу, та який включає [етап 5-1] - [етап 5-3].

Сполуку (5-5) можна також одержати з комерційно доступного продукту способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, її можна одержати з застосуванням способів, описаних в прикладах одержання в прикладах.

[0062]

Етап 5-1

Даний етап являє собою етап реакції похідної ацетонітрилу (5-1) з епіхлоргідрином (5-2) з одержанням сполуки (5-3). Сполуку (5-3) можна одержати при умовах реакції, що звичайно застосовуються (наприклад, умови, описані в S, Shuto, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (2002), 3829), або з використанням способів, описаних в прикладах одержання в прикладах.

Більше того, оптично активну речовину сполуки (5-3) можна одержати із застосуванням оптично активного епіхлоргідрину.

[0063]

Етап 5-2

Даний етап являє собою етап відновлення лактону (5-3) з одержанням сполуки (5-4).

Приклади відновлювального засобу, що застосовується в реакції, включають боргідрид натрію, боргідрид літію та алюмогідрид літію.

Розчинник, що застосовується в даній реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран та діетиловий ефір. В деяких випадках спиртовий розчинник, такий як метанол, змішують із таким розчинником. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $-78^{\circ}\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника та переважно від  $-78^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

[0064]

Етап 5-3

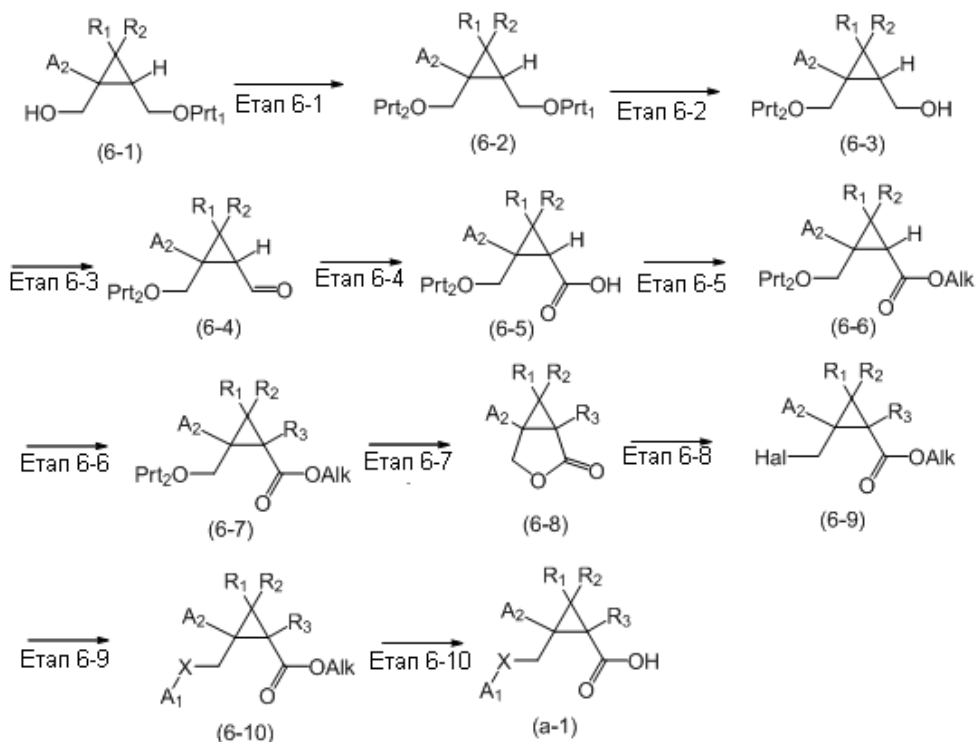
Даний етап являє собою етап захисту гідроксильної групи сполуки (5-4). Приклади захисної групи, що застосовується в даному документі, включають ацетильну групу, метоксиметильну групу, тритильну групу, бензильну групу, трет-бутилдифенілсилільну групу та триізопропілсилільну групу. Дану реакцію можна проводити при таких самих умовах, як такі, що звичайно застосовуються при введенні захисної групи на гідроксильну групу (наприклад, умови, описані у публікації, такий як T. W. Green and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition," John Wiley & Sons (1999), pp. 17-245). До того ж, як у випадку прикладу 49 дану реакцію можна проводити шляхом ацетилювання із застосуванням ферменту.

[0065]

6. Загальний спосіб одержання 6

[Формула 24]

Схема 6



де  $Alk$  представляє собою  $C_{1-6}$  алкільну групу;  $Hal$  представляє собою атом галогену;  $Prt_1$  представляє собою силільну групу, таку як трет-бутилдиметилсилільна група, трет-бутилдифенілсилільна група або триізопропілсилільна група;  $Prt_2$  представляє собою захисну групу для гідроксильної групи, відмінну від силільної групи; та  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $A_1$  та  $A_2$  мають такі самі значення, як такі, описані вище.

Основний спосіб одержання 6 являє собою спосіб одержання сполуки (a-1), тобто проміжної сполуки для синтезу сполуки (I) згідно із даним винаходом, в якому застосовують сполуку (6-1) в якості вихідного матеріалу, та який включає 10 етапів з [етапу 6-1] по [етап 6-10].

[0066]

Етап 6-1

Даний етап являє собою етап захисту гідроксильної групи сполуки (6-1). Приклади захисної групи, що застосовується в даному документі, включають метоксиметильну групу, тритильну групу та бензильну групу. Таку захисну групу можна вводити при умовах, що звичайно застосовуються, описаних для етапу 5-3.

[0067]

Етап 6-2

Даний етап являє собою етап селективного зняття захисної групи сполуки (6-2). Зняття захисної групи можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються.

[0068]

Етапи 6-3, 6-4

Дані етапи являють собою етапи одержання карбонової кислоти (6-5) зі сполуки (6-3) такими самими способами, як такі для етапу 2-1 та етапу 2-2 загального способу одержання 2.

[0069]

Етап 6-5

Даний етап являє собою етап естерифікації карбонової кислоти (6-5) з одержанням сполуки (6-6). Естерифікацію можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються.

[0070]

Етап 6-6

Даний етап являє собою етап введення замісника ( $R_3$ ) в  $\alpha$ -вуглець від карбонільної групи естеру (6-6). Переважним прикладом основи, що застосовується в даному документі, є діізопропіламід літію. В якості алкілувального засобу застосовують алкілгалогенід, альдегід, кетон або подібне. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран та діетиловий ефір. Температура реакційної суміші

особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $-78^{\circ}\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника та переважно від  $-78^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

5 [0071]

Етап 6-7

Даний етап являє собою етап селективного зняття захисної групи сполуки (6-7). Як правило, одночасно зі зняттям захисної групи в молекулі проходить циклізація в лактон. Зняття захисної групи можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються.

10 [0072]

Етап 6-8

Даний етап являє собою етап реакції сполуки (6-8) з тіонілгалогенідом у спиртовому розчиннику з тим, щоб одержати галогенований естер (6-9). Тіонілгалогенід, що застосовується в реакції, переважно є тіонілбромідом. В якості розчинника переважним є метанол або етанол. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $-78^{\circ}\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника та переважно від  $-78^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 48 годин.

[0073]

20 Этап 6-9

Даний етап являє собою етап одержання сполуки (6-10) у результаті реакції нуклеофільного заміщення між сполукою (6-9) та сполукою (3-3). Умови реакції можуть бути такими ж, як такі для способу одержання сполуки (3-4) зі сполуки (3-2) в основному способі одержання 3.

[0074]

25 Этап 6-10

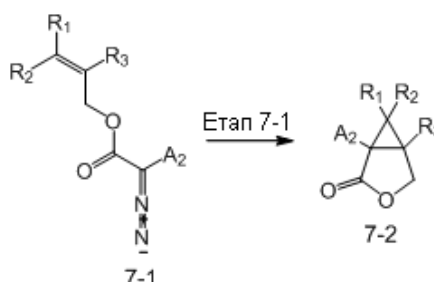
Даний етап являє собою етап одержання сполуки (а-1) у результаті гідролізу естеру сполуки (6-10). В якості умов реакції можна застосовувати водний розчин гідроксиду натрію або водний розчин гідроксиду калію, наприклад. Також, органічний розчинник, такий як метанол або етанол, застосовують, коли необхідно. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $-78^{\circ}\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника та переважно від кімнатної температури до температури повернення флегми розчинника. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин.

[0075]

Загальний спосіб одержання 7

35 Загальний спосіб одержання 7 являє собою спосіб одержання сполуки (7-2), тобто проміжної сполуки для синтезу сполуки (I) згідно із даним винаходом, в якому застосовують сполуку (7-1) в якості вихідного матеріалу, та який включає [етап 7-1]. Сполуку (7-1) можна також одержати з комерційно доступного продукту способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, її можна одержати з використанням способів, описаних в прикладах одержання в прикладах.

40 [Формула 25]



[0076]

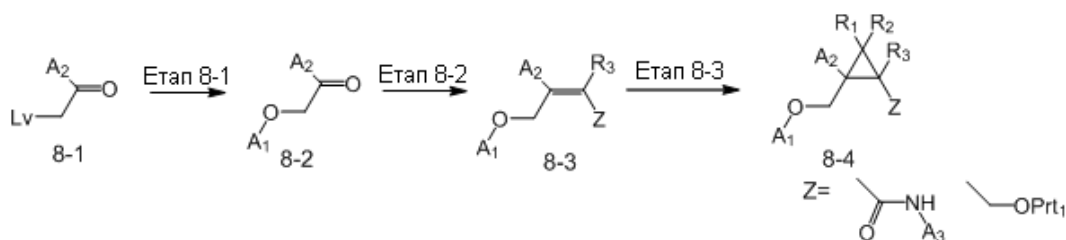
45 Этап 7-1

Даний етап являє собою етап одержання сполуки (7-2), який включає внутрішньомолекулярну циклізацію діазосполуки (7-1). Реакцію можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються для одержання карбену з діазосполуки. Реакцію можна проводити, наприклад, способами, описаними в Doyle, M. P., Organic Letters, 2008, 2(8), 1145-1147; та Chen, C., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 3328-3332.

50 [0077]

Загальний спосіб синтезу 8

[Формула 26]



- 5 Загальний спосіб одержання 8 являє собою спосіб одержання сполуки (8-4) зі сполуки (8-1) через [етап 8-1], [етап 8-2] та [етап 8-3]. Сполуку (8-1) можна одержати з комерційно доступного продукту способом, відомим фахівцю в даній галузі техніки.

[0078]

Етап 8-1

- 10 Даний етап являє собою етап одержання сполуки (8-2) зі сполуки (8-1) шляхом застосування способу одержання сполуки (3-4) зі сполуки (3-2) в основному способі одержання 3.

[0079]

Етап 8-2

- 15 Даний етап являє собою етап одержання олефіну (8-3) з кетону (8-2) за допомогою реакції Віттіга або реакції Хорнера-Вадсворта-Еммонса. Дану реакцію можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються.

[0080]

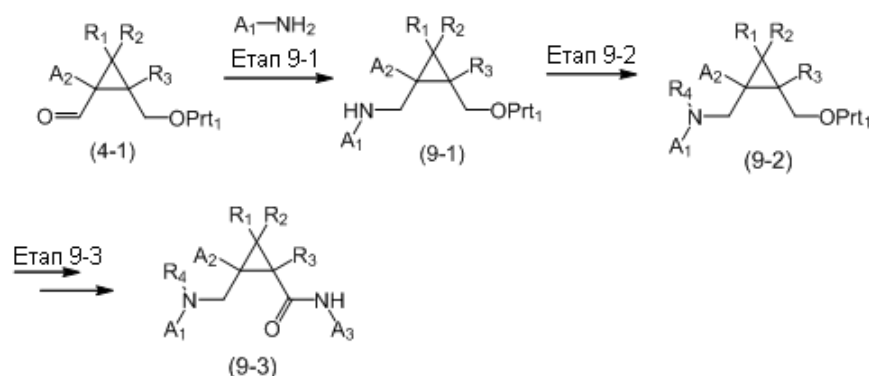
Етап 8-3

- 20 Даний етап являє собою етап одержання сполуки (8-4) шляхом циклопропанування олефіну (8-3). Таке циклопропанування можна проводити, наприклад, за допомогою реакції Сіммонса-Сміта, або при умовах, при яких діазосполуку поєднують з металевим каталізатором, таким як ацетат родію.

[0081]

Загальний спосіб одержання 9

- 25 [Формула 27]



[0082]

- 30 Етап 9-1

Даний етап являє собою етап одержання сполуки (9-1) шляхом відновлювального амінування сполуки (4-1). В якості умов реакції можна використовувати звичайні умови для відновлювального амінування. Приклади відновлювального засобу включають боргідрид натрію та триацетоксиборгідрид натрію.

- 35 Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран та DMF. В деяких випадках кислоту, таку як оцтова кислота, можна змішати з таким розчинником. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від -78°C до температури повернення флегми розчинника та переважно від 0°C до кімнатної температури. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

[0083]

Етап 9-2

Даний етап являє собою етап одержання сполуки (9-2) шляхом відновлювального амінування сполуки (9-1). Умови реакції являються такими самими, як такі, що використовуються для етапу 9-1.

5 [0084]

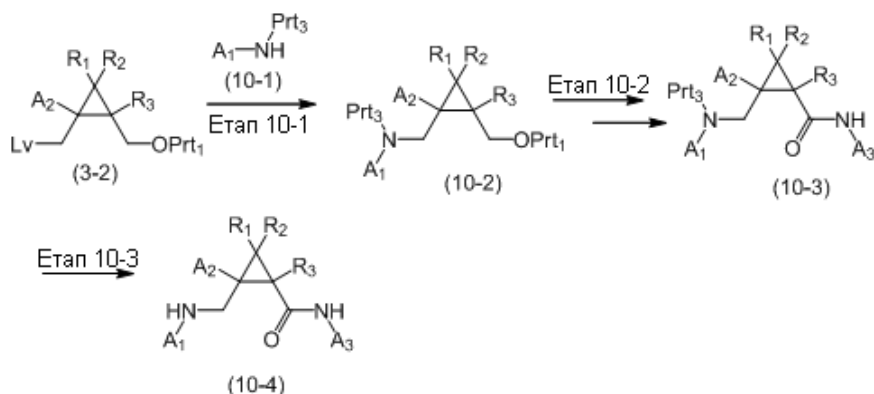
Етап 9-3

Даний етап являє собою етап одержання сполуки (9-3) зі сполуки (9-2) згідно зі способами, описаними для етапу 3-2, етапу 2-1, етапу 2-2, та загальним способом одержання 1.

[0085]

10 Загальний спосіб одержання 10

[Формула 28]



15 [0086]

Етап 10-1

Даний етап являє собою етап реакції сполуки (3-2) з аміном (10-1), захищеним амідом або карбаматом, у присутності основи з тим, щоб одержати сполуку (10-2). Переважні приклади основи, що застосовується в даному документі, включають гідрид натрію, карбонат цезію та гідроксид натрію. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран, ацетонітрил та DMF. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $0^\circ\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин. До того ж переважні приклади захисної групи  $\text{Prt}_3$  включають: захисні групи для амідів, такі як трифторацетильна група; та захисні групи для карбамату, такі як трет-бутилкарбамат.

[0087]

Етап 10-2

30 Даний етап являє собою етап одержання сполуки (10-3) зі сполуки (10-2) згідно зі способом, описаним для етапу 9-3.

[0088]

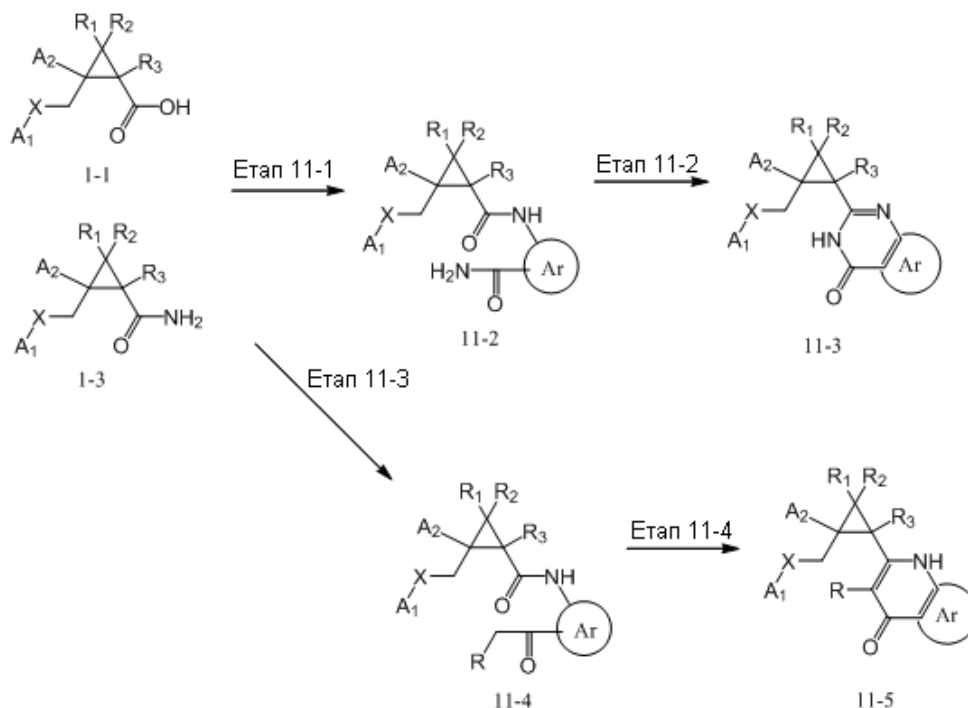
Етап 10-3

35 Даний етап являє собою етап одержання сполуки (10-4) шляхом зняття захисту зі сполуки (10-3). Зняття захисту можна проводити при умовах, що звичайно застосовуються.

[0089]

Загальний спосіб одержання 11

[Формула 29]



[0090]

Етап 11-1

- 5 Даний етап являє собою етап синтезу ариламідів (11-2) зі сполуки (1-1) або сполуки (1-3) при умовах, описаних в основному способі одержання 1.

[0091]

Етап 11-2

- 10 Даний етап являє собою етап синтезу конденсованої похідної піримідону (11-3) зі сполуки (11-2) шляхом внутрішньомолекулярної циклізації із застосуванням основи. Переважні приклади основи, що застосовується в даному документі, включають трет-бутоксид калію, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат калію та етилат натрію. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, DMF, MMR, ацетонітрил, етанол та 2-пропанол. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $0^{\circ}\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника та переважно від кімнатної температури до температури повернення флегми розчинника. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

[0092]

Етап 11-3

- 20 Даний етап являє собою етап синтезу ариламідів (11-4) зі сполуки (1-1) або сполуки (1-3) при умовах, описаних в основному способі одержання 1.

[0093]

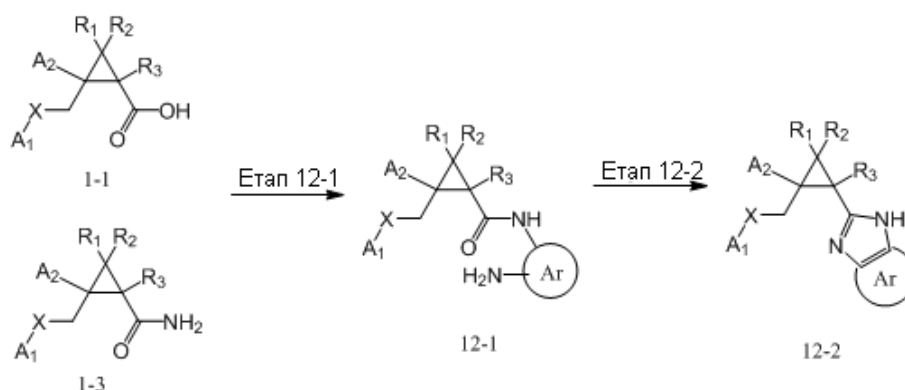
Етап 11-4

- 25 Даний етап являє собою етап синтезу конденсованої похідної піридону (11-5) зі сполуки (11-4) шляхом внутрішньомолекулярної циклізації із застосуванням основи. Переважні приклади основ, що застосовуються в даному документі, включають трет-бутоксид калію, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат калію та етилат натрію. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Приклади такого розчинника включають тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, DMF, NMP, ацетонітрил, етанол та 2-пропанол. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від  $0^{\circ}\text{C}$  до температури повернення флегми розчинника та переважно від кімнатної температури до температури повернення флегми розчинника. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

[0094]

Основний спосіб одержання 12

[Формула 30]



5 [0095]

Етап 12-1

Даний етап являє собою етап синтезу ариламідів (12-1) зі сполуки (1-1) або сполуки (1-3) при умовах, описаних в основному способі одержання 1.

[0096]

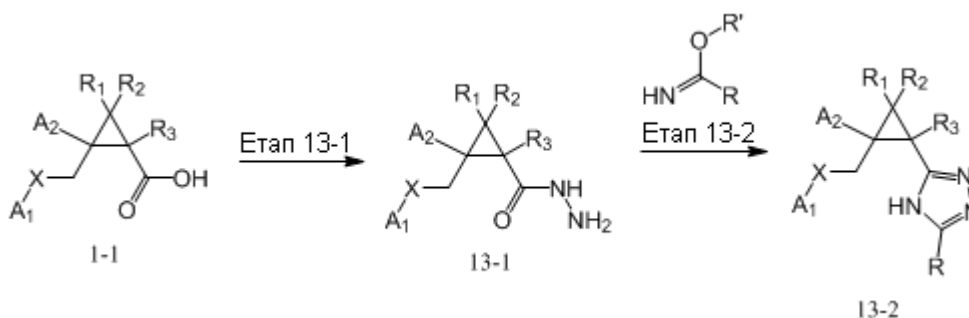
10 Етап 12-2

Даний етап являє собою етап синтезу конденсованої похідної імідазолу (12-2) зі сполуки (12-1) шляхом внутрішньомолекулярної циклізації із застосуванням кислоти. Переважні приклади кислоти, що застосовується в даному документі, включають оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, соляну кислоту та пара-толуолсульфонову кислоту. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Наприклад, оцтову кислоту застосовують в якості розчинника. Інші приклади розчинника включають тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, DMF, NMP, ацетонітрил, етанол та 2-пропанол. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від 0°C до температури повернення флегми розчинника та переважно від кімнатної температури до температури повернення флегми розчинника. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

[0097]

Основний спосіб одержання 13

25 [Формула 31]



[0098]

30 Етап 13-1

Даний етап являє собою етап синтезу гідразиду (13-1) зі сполуки (1-1). В якості умов синтезу, що застосовуються в даному документі, можна використовувати загальновідомий спосіб. Наприклад, монозахиснений гідразин та сполука (1-1) піддають амідній конденсації, а потім проводять зняття захисної групи з тим, щоб синтезувати вищезгадану сполуку. Аміднування можна проводити способом, описаним для етапу (1-1). Захисна група гідразину особливо не обмежена. Приклади такої захисної групи включають трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл та трифторацетил.

[0099]

Етап 13-2

Даний етап являє собою етап реакції сполуки (13-1) з похідною імідату для синтезу похідної триазолу (13-2). Реакцію можна проводити при нейтральних умовах або при додаванні кислоти або основи. В якості кислоти, що застосовується в даному документі, підходить оцтова кислота, соляна кислота або подібне. В якості основи, що застосовується в даному документі, підходить імідазол, триетиламін, карбонат калію або подібне. Розчинник, що застосовується в реакції, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та розчиняє вихідну речовину до певної міри. Наприклад, оцтову кислоту застосовують в якості розчинника. Інші приклади розчинника включають тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, DMF, NMP, ацетонітрил, етанол та 2-пропанол. Температура реакційної суміші особливо не обмежена. Як правило, вона становить від 0°C до температури повернення флегми розчинника та переважно від кімнатної температури до температури повернення флегми розчинника. Час реакції особливо не обмежений. Як правило, він становить від 5 хвилин до 48 годин і переважно від 5 хвилин до 24 годин.

[0100]

Одержану таким чином сполуку формули (I) згідно із даним винаходом можна переробити на фармацевтично прийнятну сіль згідно зі звичайним способом, коли необхідно. Таку фармацевтично прийнятну сіль можна одержати шляхом комбінування відповідним чином способів, які звичайно застосовують в галузі органічної синтетичної хімії. Зокрема, розчин вільної сполуки згідно із даним винаходом піддають титруванню для нейтралізації розчином кислоти, наприклад. До того ж сполуку формули (I) згідно із даним винаходом піддають добре відомій реакції утворення сольвату, коли необхідно, з тим, щоб її можна було перетворити на сольват.

[0101]

Ці способи є типовими прикладами способу одержання сполуки (I). Сполуки вихідного матеріалу або різні реактиви у способі одержання сполуки (I) можуть утворювати сіль або гідрат, та усі вони відрізняються залежно від вихідного матеріалу, застосовуваного розчинника і т. п. та особливо не обмежені за умови, що вони не інгібують реакцію. Розчинник, що застосовується, також відрізняється залежно від вихідного матеріалу, реактиву і т. п., та, розуміється, особливо не обмежений за умови, що він не інгібує реакцію та здатний розчиняти вихідну речовину до певної міри. Якщо сполуку (I) одержують у вільній формі, її можна перетворити згідно з загальноприйнятим способом у стан вищезгаданої солі, яку може утворити сполука (I). Подібним чином, якщо сполуку (I) одержують в вигляді солі сполуки (I), її можна перетворити на вільну форму сполуки (I) згідно з загальноприйнятим способом. Також різні ізомери (наприклад, геометричні ізомери, оптичні ізомери на основі асиметричних атомів вуглецю, поворотні ізомери та стеричні ізомери), одержані для сполуки (I), можна очистити та виділити за допомогою застосування звичайних засобів розділення, наприклад, перекристалізації, способу з діастереоізомерною сіллю, способу ферментативного розділення та різноманітних хроматографічних методик (наприклад, тонкошарової хроматографії, колонкової хроматографії та газової хроматографії).

[0102]

Вираз "композиція", що застосовується в даному документі, включає продукт, що містить конкретний інгредієнт в конкретній кількості, та будь-який продукт, до якого прямо або опосередковано приводить комбінація конкретних інгредієнтів у конкретних кількостях. Такий вираз стосується фармацевтичної композиції, що, як передбачається, включає продукт, що містить активний інгредієнт та інертний інгредієнт, що складає носій, та включати будь-який продукт, до якого прямо або опосередковано приводить комбінація, комплексоутворення або агрегація будь-яких двох або більше інгредієнтів або дисоціація, інші типи реакцій або взаємодії одного або декількох інгредієнтів. Таким чином, фармацевтична композиція згідно із даним винаходом включає будь-яку композицію, одержану шляхом змішування сполуки згідно із даним винаходом з фармацевтично прийнятним носієм. Вираз "фармацевтично прийнятний" застосовують для позначення того, що носій, розріджувач або середовище повинні бути сумісні з іншими інгредієнтами препарату, та повинні бути нетоксичні для споживача.

[0103]

Щодо здатності сполуки згідно із даним винаходом зв'язуватись з орексиновим рецептором OX1R та/або OX2R, антагонізм до орексинового рецептора 1 та/або орексинового рецептора 2 здебільшого проявляє значення IC<sub>50</sub> 200 нМ або менше, та сполука, яка проявляє значення IC<sub>50</sub> 100 нМ або менше, є переважним. Більш переважною вважають циклопропанову сполуку, у якої здатність зв'язуватись з орексиновим рецептором 2 (значення IC<sub>50</sub>) становить 10 нМ або менше.

[0104]

Циклопропанова сполука згідно із даним винаходом, або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват проявляє антагонізм до орексинового рецептора. Таким чином, циклопропанова сполука згідно із даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват застосовується в якості терапевтичного засобу при розладі сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора. Приклади розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора, включають безсоння.

[0105]

Циклопропанову сполуку згідно із даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват можна застосовувати для складання препарату згідно з традиційним способом. Приклади переважної лікарської форми включають пероральні препарати (таблетки, гранули, порошки, капсули, сиропи і т. д.), ін'єкційні розчини (для внутрішньовенного введення, для внутрішньом'язового введення, для підшкірного введення, для внутрішньочеревного введення і т. д.) або продукт для місцевого застосування [препарати трансдермальної абсорбції (мазі, клейкий нашірний пластр і т. д.), очні розчини, назальні препарати, супозиторії і т. д.].

[0106]

У випадку виробництва пероральних твердих препаратів, наприклад, циклопропанову сполуку згідно із даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват змішують із наповнювачами, зв'язувальними, засобами, що поліпшують розпадання, змашувальними засобами, барвниками і т. д., якщо необхідно, та одержану суміш піддають переробці у порошки, дрібні гранули, гранули, таблетки, покриті оболонкою, капсули і т. д. згідно із загальноприйнятим способом. У випадку одержання таблеток або гранул, їх можна покривати плівкою, якщо необхідно.

Приклади наповнювачів, що застосовуються в даному документі, включають лактозу, кукурудзяний крохмаль та кристалічну целюлозу і т. д. Приклади зв'язувальних, що застосовуються в даному документі, включають гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу і т. д. Приклади засобів, які поліпшують розпадання, що застосовуються в даному документі, включають карбоксиметилцелюлозу кальцію, кроскармелозу натрію і т. д. Приклади змашувальних засобів, що застосовуються в даному документі, включають стеарат магнію, стеарат кальцію і т. д. Приклади барвників, що застосовуються в даному документі, включають оксид титану і т. д. Приклади покривних засобів, що застосовуються в даному документі, включають гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу і т. д. Проте, звичайно, приклади вищезгаданих засобів не обмежуються цим.

Вищезгадані тверді препарати, такі як таблетки, капсули, гранули або порошки, можуть містити в якості активного інгредієнта циклопропанову сполуку згідно із даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, як правило, у кількості від 0,001% до 99,5% за вагою та переважно від 0,001% до 90% за вагою.

[0107]

У випадку виробництва ін'єкційних розчинів (для внутрішньовенного введення, для внутрішньом'язового введення, для підшкірного введення, для внутрішньочеревного введення і т. д.) до циклопропанової сполуки згідно із даним винаходом, її фармацевтично прийнятної солі або її сольвату додають, наприклад, регулятори рН, буферні засоби, суспензійні засоби, солюбілізатори, антиоксиданти, запобіжні засоби (консерванти), засоби, що регулюють тонічність, і т. д., якщо необхідно, та одержану суміш потім піддають обробці з одержанням такого ін'єкційного розчину згідно з загальноприйнятим способом. До того ж такий ін'єкційний розчин можна одержати у вигляді ліофілізованого препарату для розчинення при застосуванні.

Приклади регуляторів рН та буферних засобів, що застосовуються в даному документі, включають органічну кислоту або неорганічну кислоту та/або їх сіль. Приклади суспензійних засобів, що застосовуються в даному документі, включають метилцелюлозу, полісорбат 80, карбоксиметилцелюлозу натрію і т. д. Приклади солюбілізаторів, що застосовуються в даному документі, включають полісорбат 80, поліетиленсорбітан-монолаурат і т. д. Приклади антиоксидантів, що застосовуються в даному документі, включають  $\alpha$ -токоферол і т. д. Приклади запобіжних засобів, що застосовуються в даному документі, включають метил-пара-оксибензоат, етил-пара-оксибензоат і т. д. Приклади засобів, які регулюють тонічність, що застосовуються в даному документі, включають глюкозу, хлорид натрію, маніт і т. д. Проте, зрозуміло, приклади вищезазначених засобів не обмежуються цим.

Такі ін'єкційні розчини можуть містити активний інгредієнт, як правило, у кількості від 0,000001% до 99,5% за вагою та переважно від 0,000001% до 90% за вагою.

[0108]

У випадку виробництва продуктів для місцевого застосування, наприклад, циклопропанову

сполуку I згідно із даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват змішують із матеріалами основи, та вищезгадані допоміжні засоби, такі як запобіжні засоби, стабілізатори, регулятори pH, антиоксиданти, барвники і т. д., додають до них, якщо необхідно, та одержану суміш потім піддають обробці з одержанням препаратів трансдермальної абсорбції (мазей, 5 клейких на шкірних пластирів і т. д.), очних розчинів, назальних препаратів, супозиторіїв і т. д. згідно з загальноприйнятим способом.

В якості матеріалів основи, що застосовуються в даному документі, можна застосовувати різноманітні типи вихідних матеріалів, що, як правило, застосовують в фармацевтичних продуктах, лікувально-профілактичній косметичці, косметичних продуктах та інших продуктах. 10 Приклади таких вихідних матеріалів включають тваринні або рослинні масла, мінеральні масла, масла на основі естерів, воски, емульгатори, вищі спирти, жирні кислоти, силіконові масла, поверхнево-активні речовини, фосфоліпіди, спирти, багатоатомні спирти, водорозчинні полімери, глинисті мінерали, очищену воду і т. д.

Такі препарати для зовнішнього застосування можуть містити активний інгредієнт, як 15 правило, у кількості від 0,000001% до 99,5% за вагою та переважно від 0,000001% до 90% за вагою.

[0109]

Доза циклопропанової сполуки згідно із даним винаходом, її фармацевтично прийнятної солі або її сольвату відрізняється залежно від ступеню вираженості симптомів, віку, статі, маси тіла, 20 шляху введення/типу солі, конкретного типу захворювання і т. п. Як правило, у випадку перорального введення циклопропанову сполуку згідно із даним винаходом, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват вводять у дозі від приблизно 30 мкг до 10 г, переважно від 100 мкг до 5 г та більш переважно від 100 мкг до 1 г дорослому на добу. У випадку введення за допомогою ін'єкції вводять дозу від приблизно 30 мкг до 1 г, переважно від 100 мкг до 500 мг та 25 більш переважно від 100 мкг до 300 мг дорослому на добу. В обох випадках її вводять одноразово або розділяють на декілька введень.

[0110]

Сполуку згідно із даним винаходом можна застосовувати в якості хімічного зонда для зв'язування цільового білка фізіологічно активної низькомолекулярної сполуки. Іншими словами, 30 сполуку згідно із даним винаходом можна перетворити на зонд для афінної хроматографії, фотоафінний зонд або подібне шляхом введення групи для мічення, лінкера або подібного у частину, що відрізняється від структурної частини, необхідної для того, щоб сполука проявляла активність, згідно зі способами, описаними у J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, № 5, 2003, pp. 492-498; WO2007/139149; і т. д.

35 Приклади такої групи для мічення, лінкера або подібного, які застосовуються для такого хімічного зонда, включають групи, описані в наступних групах з (1) по (5).

(1) Групи для мічення білка, такі як фотоафінні групи для мічення (наприклад, бензоїльна група, бензофенонова група, азидна група, карбонілазидна група, діазиридинова група, енонова 40 група, діазогрупа та нітрогрупа), та групи з хімічною спорідненістю (наприклад, кетонна група, в якій альфа-атом вуглецю є заміщеним атомом галогену, карбамоїльна група, естерна група, алкілтіо-група, акцептор Міхаєля, такий як  $\alpha,\beta$ -ненасичений кетон або естер, і оксиранова група),

(2) здатні до розщеплення лінкери, такі як -S-S-, -O-Si-O-, моносахарид (глюкозна група, галактозна група і т. д.) або дисахарид (лактоза і т. д.), та олігопептидні лінкери, які можуть бути 45 розщеплені за допомогою ферментативної реакції,

(3) групи для FISH-мічення, такі як біотин та 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4H-3a,4a-діаза-4-бора-s-індацен-3-іл)пропіонільна група,

(4) групи для радіоактивного мічення, такі як  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$ ; групи для флуоресцентного мічення, такі як флуоресцеїн, родамін, дансил, умбеліферон, 7-нітрофуразаніл та 3-(4,4- 50 дифтор-5,7-диметил-4H-3a,4a-діаза-4-бора-s-індацен-3-іл)пропіонільна група; хемілюмінесцентні групи, такі як люміферин та люмінол; та маркери, що виявляються, які включають іони важких металів, такі як іон лантановидного металу та іон радію, або

(5) групи, яким дозволяють зв'язуватись з твердофазними носіями, такими як скляні бусини, скляна пластина, мікротитрувальний планшет, агарозні бусини, агарозна пластина, 55 полістиролові бусини, полістирольна пластина, нейлонові бусини та нейлонова пластина.

Зонд, який одержано шляхом введення групи для мічення або подібної, вибраної з вищеописаних груп із (1) по (5), у сполуку за даним винаходом згідно зі способами, описаними у вищезгаданих публікаціях і т. п., можна застосовувати в якості хімічного зонда для ідентифікації 60 міченого білка, що застосовується для пошуку нових мішеней при розробці ліків.

[0111]

Далі даний винахід буде описано більш детально у наступних прикладах, прикладах одержання та тестових прикладах. Проте дані приклади не призначені для обмеження обсягу даного винаходу. Більше того, скорочення, що застосовуються у прикладах, є загальноновживаними скороченнями, які добре відомі фахівцю в даній галузі техніки. Далі наводяться деякі скорочення:

THF: тетрагідрофуран

DMF: N,N-диметилформамід

TFA: трифтороцтова кислота

HATU: гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію

LC-MS: рідинна хроматографія-мас-спектрометрія

Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub>: трис(дибензиліденацетон)дипаладій

LDA: діізопропіламід літію

NaHMDS: гексаметилдисилазид натрію

TEMPO: (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксил

DBU: 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

HOBt: 1-гідроксибензотриазол

WSC: гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду

Xantphos: 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен

NMP: 1-метил-2-піролідинон

Хімічні зсуви у спектрі протонного ядерного магнітного резонансу записують в одиницях δ (частин на мільйон) відносно тетраметилсилану. Коефіцієнти взаємодії записують у герцах (Гц). Щодо структури, s: синглет, d: дублет, t: триплет, q: квартет, та br: широкий.

[0112]

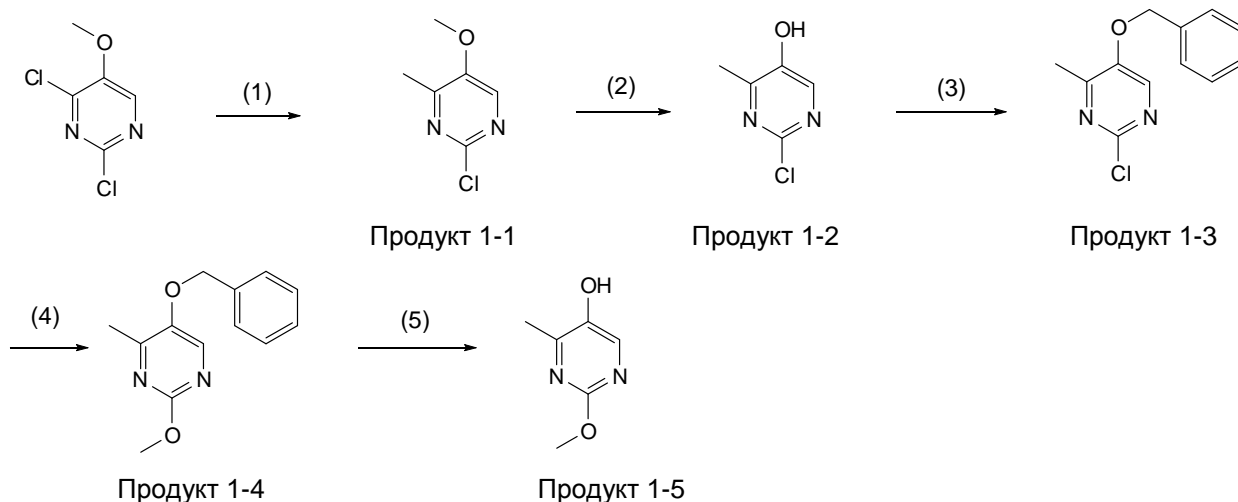
Вираз "кімнатна температура", як правило, означає від приблизно 10°C до приблизно 35°C у наступних прикладах та прикладах одержання. Символ "%" означає відсоток за вагою, якщо не зазначено інше.

[0113]

Приклад одержання 1

Синтез 2-метокси-4-метилпіримідин-5-олу (Продукт 1-5)

[Формула 32]



[0114]

(1) 2-Хлор-5-метокси-4-метилпіримідин (Продукт 1-1)

2,4-Дихлор-5-метоксипіримідин (10 г) розчиняли в THF (100 мл) та потім додавали ацетилацетон заліза(III) (1,97 г), метилхлорид магнію (3,0 M: 22,4 мл) до розчину при охолодженні. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього ацетилацетон заліза(III) (1,97 г), метилхлорид магнію (3,0 M: 22,4 мл) додатково двічі додавали до реакційного розчину. Після цього додавали 1 N водний розчин соляної кислоти до реакційної суміші та потім додавали діетиловий ефір до реакційного розчину для здійснення розділення рідини та екстракції. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титуюльну сполуку (6,6 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,46 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 8,06 (s, 1H).

[0115]

(2) 2-Хлор-4-метилпіримідин-5-ол (Продукт 1-2)

Дихлорметановий розчин (50 мл) сполуки Продукту 1-1 (6,6 г) додавали по краплинах до дихлорметанового розчину (1,0 М: 100 мл) триброміду бору та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб. Після цього додавали метанол до реакційної суміші та потім додавали 5 N водний розчин гідроксиду натрію до реакційного розчину для нейтралізації. Розділення рідини та екстракцію проводили послідовно із застосуванням хлороформу та етилацетату при значенні рН приблизно рН 2-3. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Діетиловий ефір додавали до одержаного залишку для його затвердіння та затверділий продукт збирали за допомогою фільтрування, а потім сушили з тим, щоб одержати титульну сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (частин на мільйон): 2,32 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

[0116]

(3) 5-Бензилокси-2-хлор-4-метилпіримідин (Продукт 1-3)

Гідрид натрію (60% масляна дисперсія; 66,2 мг) додавали до THF-розчину (4,0 мл) сполуки Продукту 1-2 (200 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Після цього бензилбромід (197 мкл) додавали до реакційного розчину. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього DMF (2,0 мл) додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 4 годин. Після цього насичений водний розчин хлориду амонію додавали до реакційної суміші та здійснювали розділення рідини та екстракцію діетиловим ефіром. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (317 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,51 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,37-7,40 (m, 5H), 8,10 (s, 1H).

[0117]

(4) 5-Бензилокси-2-метокси-4-метилпіримідин (Продукт 1-4)

Метоксид натрію (143 мг) додавали в DMF-розчин (4,0 мл) Продукту 1-3 (310 мг) та одержану суміш потім перемішували при 70°C протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш охолоджували, потім до неї додавали 1 N водний розчин соляної кислоти та здійснювали розділення рідини та екстракцію діетиловим ефіром. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (220 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,44 (s, 3H), 3,93 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,35-7,41 (m, 5H), 7,99 (s, 1H).

[0118]

(5) 2-Метокси-4-метилпіримідин-5-ол (Продукт 1-5)

Гідроксид паладію додавали в метанольний розчин (8,0 мл) сполуки Продукту 1-4 (220 мг) та одержану суміш потім перемішували в атмосфері водню протягом 2,5 годин. Після цього реакційну суміш фільтрували через целіт та потім одержаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищену титульну сполуку (130 мг).

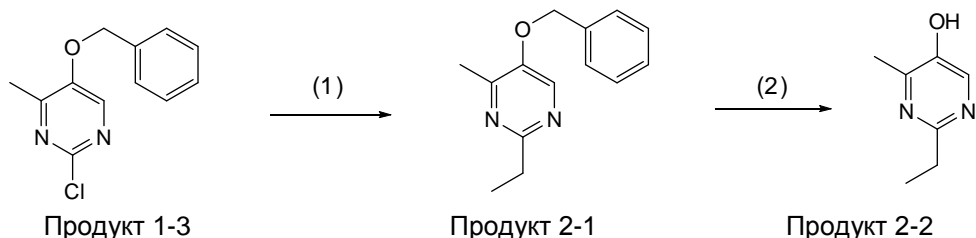
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (частин на мільйон): 2,26 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

[0119]

Приклад одержання 2

Синтез 2-етил-4-метилпіримідин-5-олу (Продукт 2-2)

[Формула 33]



[0120]

## (1) 5-Бензилоксі-2-етил-4-метилпіримідин (Продукт 2-1)

Карбонат калію (1,4 г), 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладій(II) (дихлорметановий комплекс) (276 мг) додавали до THF-розчину (10 мл) сполуки Продукту 1-3 (793 мг) та потім додавали до нього діетилцинк (1 М: 3,72 мл). Одержану суміш перемішували при 65°C протягом ночі. Після цього додавали до реакційної суміші воду та здійснювали розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (400 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,32 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,33-7,43 (m, 5H), 8,16 (s, 1H).

[0121]

## (2) 2-Етил-4-метилпіримідин-5-ол (Продукт 2-2)

Гідроксид паладію додавали в метанольний розчин (8,0 мл) сполуки Продукту 2-1 (220 мг) та одержану суміш потім перемішували в атмосфері водню протягом 2,5 годин. Після цього реакційну суміш фільтрували через целіт та одержаний фільтрат потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищену титульну сполуку (130 мг).

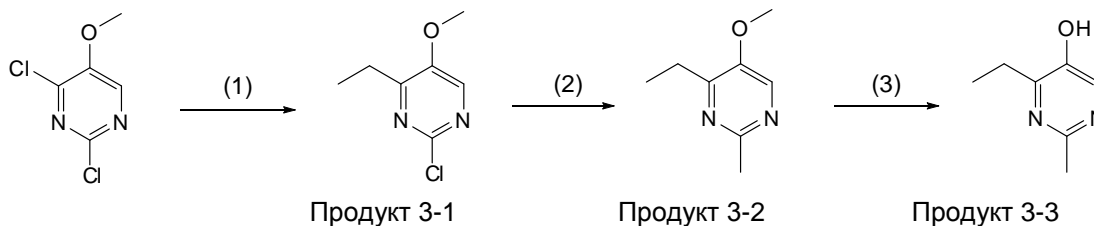
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,30 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H).

[0122]

## Приклад одержання 3

## Синтез 4-етил-2-метилпіримідин-5-олу (Продукт 3-3)

[Формула 34]



[0123]

## (1) 2-Хлор-4-етил-5-метоксипіримідин (Продукт 3-1)

2,4-Дихлор-5-метоксипіримідин (5 г) розчиняли в THF (50 мл) та потім ацетилацетон заліза(III) (985 мг) та етилхлорид магнію (0,91 М: 36,9 мл) додавали до розчину при охолодженні. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього ацетилацетон заліза(III) (985 мг) та метилхлорид магнію (0,91 М: 36,9 мл) додатково двічі додавали до реакційного розчину. 1 N водний розчин соляної кислоти додавали до реакційної суміші та здійснювали розділення рідини та екстракцію діетиловим ефіром. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,25 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 8,06 (s, 1H).

[0124]

## (2) 4-Етил-5-метокси-2-метилпіримідин (Продукт 3-2)

Триметилалюміній (2,0 М: 6,95 мл) та тетракістрифенілфосфінпаладій(0) (335 мг) додавали до THF-розчину (15, мл) сполуки Продукту 3-1 (1,0 г) та потім перемішували одержану суміш при 70°C протягом 2 діб. Після цього реакційний розчин додавали по краплинах у крижану воду та потім перетворювали шляхом додавання 1 N соляної кислоти з нейтрального на слабокислий. Потім здійснювали розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (736 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,24 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

[0125]

## (3) 4-Етил-2-метилпіримідин-5-ол (Продукт 3-3)

Трибромід бору (1,0 М, 118 мл) додавали по краплинах до дихлорметанового розчину (69,6

мл) сполуки Продукту 3-2 (5,12 г). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб. Після цього аміак/метанол додавали до реакційного розчину з наступним швидким охолодженням. Реакційний розчин, який перетворили з нейтрального на слабкокислий, фільтрували та потім концентрували фільтрат при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від етилацетату до суміші етилацетат:метанол) з тим, щоб одержати титульну сполуку (4,0 г).

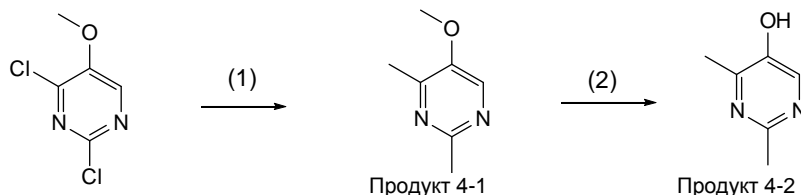
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,13 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,65 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

[0126]

Приклад одержання 4

Синтез 2,4-диметилпіримідин-5-олу (Продукт 4-2)

[Формула 35]



[0127]

(1) 5-Метокси-2,4-диметилпіримідин (Продукт 4-1)

2,4-Дихлор-5-метоксипіримідин (5,3 г) розчиняли в THF (51,3 мл) та потім додавали до розчину тетракіс(трифенілфосфін)паладій (1,71 г) та триметилалюміній (2,0 M: 51,8 мл). Температуру одержаної суміші підвищували до 75°C та одержану суміш потім перемішували протягом ночі. Після цього 1 еквівалент триметилалюмінію додавали до реакційного розчину та потім одержану суміш перемішували протягом 6 годин. Після цього насичений водний розчин хлориду амонію додавали по краплинах до реакційного розчину при охолодженні на льоду та здійснювали розділення рідини та екстракцію хлороформом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат до етилацетату) з тим, щоб одержати титульну сполуку (4,2 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 8,08 (s, 1H).

[0128]

(2) 2,4-Диметилпіримідин-5-ол (Продукт 4-2)

Розчин дихлорметану (100,0 мл) сполуки Продукту 4-1 (15,5 г) додавали по краплинах до триброміду бору (1,0 M у дихлорметані, 400,0 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб та реакційний розчин різко охолоджували метанолом. Реакційний розчин, який перетворили з нейтрального на слабкокислий, фільтрували та фільтрат потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат до етанолу) з тим, щоб одержати титульну сполуку (10,1 г).

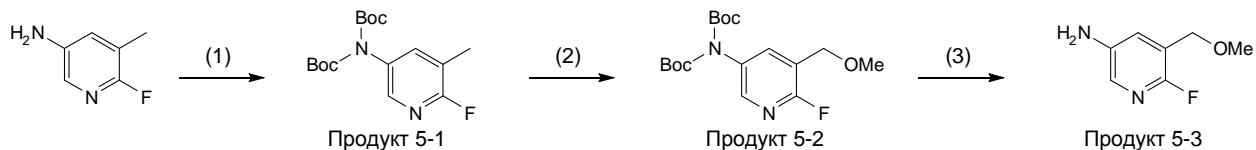
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (частин на мільйон): 2,26 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 8,02 (s, 1H).

[0129]

Приклад одержання 5

Синтез 6-фтор-5-метоксиметилпіридин-3-аміну (Продукт 5-3)

[Формула 36]



[0130]

(1) Ди-трет-бутил(6-фтор-5-метилпіридин-3-іл)-іміддикарбонат (Продукт 5-1)

Ди-трет-бутилкарбонат (2,59 г) та каталітичну кількість 4-диметиламінопіридину (0,01 г) додавали до THF-розчину (10 мл) 5-аміно-2-фтор-3-пиколіну (0,5 г) та одержану суміш потім

перемішували при кімнатній температурі протягом 67 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний у результаті екстракт промивали водою та потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на

5 силікагелі (хлороформ) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,14 г).

[0131]

(2) Ди-трет-бутил[6-фтор-5-метоксиметилпіридин-3-іл]-іміддикарбонат (Продукт 5-2)

Сполуку Продукту 5-1 (500 мг) та N-бромсукцинімід (272 мг) розчиняли в тетрахлорметані (5 мл) та потім додавали 2,2'-азобіс(ізобутилнітрат) (25,1 мг) до розчину. Одержану суміш

10 перемішували при 80°C протягом 5 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний у результаті екстракт промивали водою та потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та потім залишок розчиняли в метанолі (5 мл). Потім метоксид натрію (413 мг) додавали до розчину та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього

15 додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Після цього одержаний у результаті екстракт промивали водою та потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=20:1-2:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку.

20 [0132]

(3) 6-Фтор-5-метоксиметилпіридин-3-амін (Продукт 5-3)

Трифтороцтову кислоту (1 мл) додавали до дихлорметанового розчину (5 мл) сполуки Продукту 5-2 та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційного

25 розчину та суміш екстрагували дихлорметаном. Одержаний у результаті екстракт промивали водою та потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли при зниженому тиску з тим, щоб одержати цільову сполуку (60 мг).

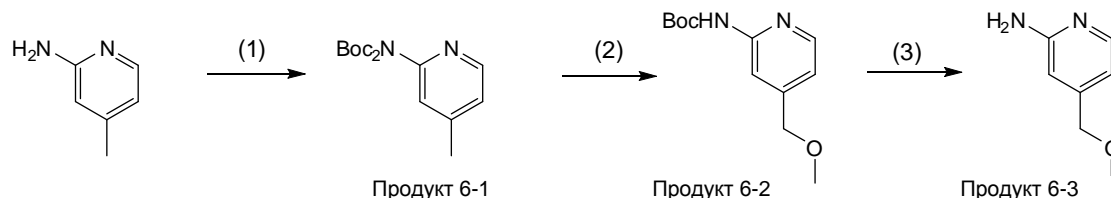
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 3,43 (s, 3H), 4,43 (s, 3H), 7,20 (ddt, J=8,0, 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,53 (t, J=2,4, Гц, 1H).

30 [0133]

Приклад одержання 6

Синтез 4-метоксиметилпіридин-2-аміну (Продукт 6-3)

[Формула 37]



[0134]

(1) Ди-трет-бутил(4-метилпіридин-2-іл)іміддикарбонат (Продукт 6-1)

Ди-трет-бутилкарбонат (4,04 г), 4-диметиламінопіридин (226 мг) та триетиламін (5,17 мл)

40 додавали до дихлорметанового розчину (50 мл) 2-аміно-4-метилпіридину (1,0 г) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при

45 зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,7 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,45 (s, 18H), 2,37 (s, 3H), 7,03 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J=0,8H, 1H), 8,34 (d, J=5,2 Гц, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup>=309.

50 [0135]

(2) Трет-бутил(4-метоксиметилпіридин-2-іл)карбамат (Продукт 6-2)

Бензоїлпероксид (23,6 мг) додавали до тетрахлорметанового розчину (10 мл) сполуки Продукту 6-1 (300 мг) та N-бромсукциніміду (173 мг) та одержану суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після цього 2,2'-азобіс(ізобутилнітрат) (16,0 мг)

додавали до реакційного розчину та одержану суміш додатково нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували кімнатної температури та потім фільтрували його через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати відповідний бензилбромід.

Метоксид натрію (25% розчин в метанолі: 1 мл) додавали до метанольного розчину (3 мл) одержаного броміду та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Після цього реакційний розчинник відганяли при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=4:1-3:2) з тим, щоб одержати титульну сполуку (62 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 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  $[\text{M}+\text{H}]^+=239$ .

[0136]

(3) 4-Метоксиметилпіридин-2-амін (Продукт 6-3)

Трифтороцтову кислоту (1 мл) додавали до дихлорметанового розчину (3 мл) сполуки Продукту 6-2 (62 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього 5 N водний розчин гідроксиду натрію додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати цільову сполуку (35 мг).

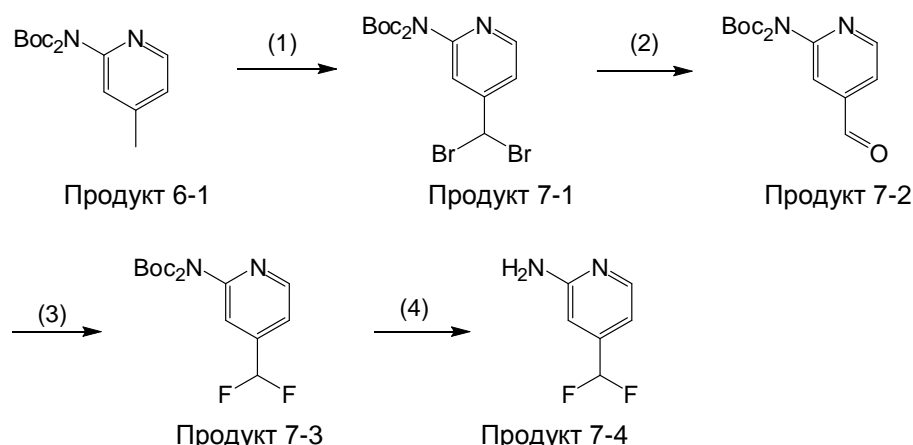
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 3,41 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,66 (brs, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,59 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H).

[0137]

Приклад одержання 7

Синтез 4-(диформетил)піридин-2-аміну (Продукт 7-4)

[Формула 38]



[0138]

(1) Ди-трет-бутил[4-(дибромметил)піридин-2-іл]іміддикарбонат (Продукт 7-1)

2,2'-Азобіс(ізобутилнітрат) (74,7 мг) додавали в тетрахлорметановий розчин (47 мл) сполуки Продукту 6-1 (1,4 г) та N-бромсукциніміду (807 мг) та одержану суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та потім його фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (210 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,46 (s, 18H), 6,54 (s, 1H), 7,36 (dd,  $J=5,2$ , 1,6 Гц, 1H), 7,45 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,48 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+=467$ .

[0139]

(2) Ди-трет-бутил(4-формілпіридин-2-іл)іміддикарбонат (Продукт 7-2)

Диметилсульфоксид (500 мкл) та нітрит срібла (692 мг) додавали до толуольного розчину (5 мл) сполуки Продукту 7-1 (210 мг) та одержану суміш потім перемішували при 60°C протягом 2 годин. Температуру реакційного розчину підвищували до 80°C та реакційний розчин додатково перемішували протягом 19 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували до кімнатної

температури та потім фільтрували через силікагель. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (100 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,47 (s, 18H), 7,61 (dd,  $J=5,2$ , 1,2 Гц, 1H), 7,74 (d,  $J=1,2$ Н, 1H), 8,70 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 10,08 (s, 1H).

5 [0140]

(3) Ди-трет-бутил(4-дифторметилпіридин-2-іл)іміддикарбонат (Продукт 7-3)

Діетиламіносультат-трифторид (122 мкл) додавали до дихлорметанового розчину (3 мл) сполуки Продукту 7-2 (100 мг) при 0°C. Температуру реакційного розчину підвищували до кімнатної температури та реакційний розчин потім перемішували протягом 3,5 годин. Після цього насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (78 мг).

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,46 (s, 18H), 6,65 (t,  $J=55,6$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,58 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H).

MS  $[2\text{M}+\text{Na}]^+=711$ .

[0141]

20 (4) 4-Дифторметилпіридин-2-амін (Продукт 7-4)

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл) додавали до дихлорметанового розчину (2 мл) сполуки Продукту 7-3 (78 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього 5 N водний розчин гідроксиду натрію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати цільову сполуку (30 мг).

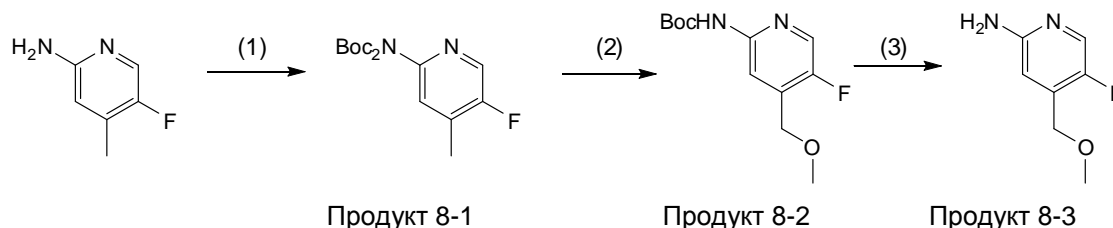
25  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 4,61 (brs, 2H), 6,51 (t,  $J=56,0$  Гц, 1H), 6,60 (brs, 1H), 6,74-6,76 (m, 1H), 8,17 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H).

30 [0142]

Приклад одержання 8

Синтез 5-фтор-4-метоксиметилпіридин-2-аміну (Продукт 8-3)

[Формула 39]



[0143]

(1) Ди-трет-бутил(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)іміддикарбонат (Продукт 8-1)

40 Ди-трет-бутилкарбонат (1,73 г), 4-диметиламінопіридин (242 мг) та триетиламін (1,66 мл) додавали до дихлорметанового розчину (50 мл) 2-аміно-5-фтор-4-метилпіридину (500 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 6 діб. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (737 мг).

45  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,45 (s, 18H), 2,32-2,33 (m, 3H), 7,08 (brd,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,23 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H).

50 MS  $[2\text{M}+\text{Na}]^+=675$ .

[0144]

(2) Трет-бутил(5-фтор-4-метоксиметилпіридин-2-іл)карбамат (Продукт 8-2)

2,2'-Азобіс(ізобутилнітрат) (158 мг) додавали в тетрахлорметановий розчин (20 мл) сполуки Продукту 8-1 (630 мг) та N-бромсукциніміду (377 мг) та одержану суміш потім нагрівали зі

зворотним холодильником протягом 11 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та потім його фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати відповідний бромід.

Метоксид натрію (104 мг) додавали до метанольного розчину (10 мл) одержаного бромиду та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (180 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,53 (s, 9H), 3,46 (s, 3H), 4,52 (brs, 2H), 7,21 (brs, 1H), 8,02-8,03 (m, 2H).

MS  $[\text{M-tBu+H}]^+ = 201$ .

[0145]

(3) 5-Фтор-4-метоксиметилпіридин-2-амін (Продукт 8-3)

Трифтороцтову кислоту (2 мл) додавали до дихлорметанового розчину (6 мл) сполуки Продукту 8-2 (180 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Після цього 5 N водний розчин гідроксиду натрію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати цільову сполуку (90 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 3,45 (s, 3H), 4,32 (brs, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,58 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H).

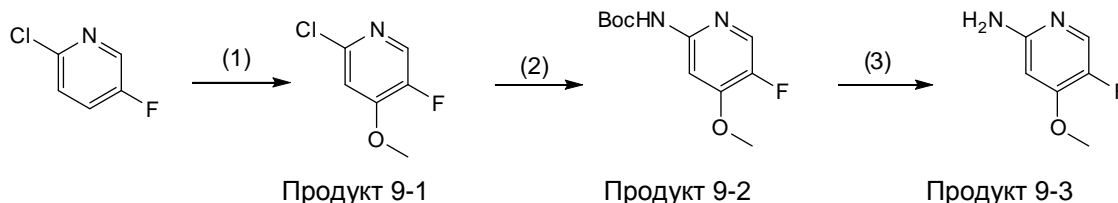
MS  $[\text{M+H}]^+ = 157$ .

[0146]

Приклад одержання 9

Синтез 5-фтор-4-метоксипіридин-2-аміну (Продукт 9-3)

[Формула 40]



[0147]

(1) 2-Хлор-5-фтор-4-метоксипіридин (Продукт 9-1)

THF-розчин (20 мл) н-бутиллітію (2,64 M розчин в н-гексані: 10,4 мл) охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  та THF-розчин (20 мл) 2-хлор-5-фторпіридину (3,0 г) і N,N-діізопропіламіну (4,49 мл) потім додавали по краплинах до розчину. Одержану суміш перемішували при такій же температурі, як описано вище, протягом 2 годин. Після цього THF-розчин (10 мл) триметилборату (4,74 г) додавали до реакційного розчину та потім температуру підвищували до кімнатної температури з наступним перемішуванням протягом 1,5 години. Після цього реакційний розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та додавали до нього оцтову кислоту (3,92 мл) з наступним перемішуванням протягом 20 хвилин. Після цього додавали пероксид водню (30% водний розчин; 7,05 мл) до реакційного розчину та температуру знов підвищували до кімнатної температури з наступним перемішуванням протягом 15 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та потім додавали до нього насичений водний розчин тіосульфату натрію з наступним перемішуванням протягом 2 годин. Після цього додавали 5 N соляну кислоту до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом та хлороформом. Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім фільтрували. Розчинник концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати відповідний спирт.

Іодметан (4,18 мл) додавали до розчину одержаного спирту у хлороформі (100 мл) та карбонату срібла (16,4 г). Температуру одержаної суміші підвищували до  $40^\circ\text{C}$  та суміш потім перемішували протягом 4 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та потім фільтрували через целіт-силікагель. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на

силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,9 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 3,95 (s, 3H), 6,91 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

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

5 [0148]

(2) Трет-бутил(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)карбамат (Продукт 9-2)

Температуру 1,4-діоксанового розчину (50 мл) сполуки Продукту 9-1 (1,0 г), трет-бутилкарбамату (870 мг), хантphos (1,07 г), трифосфату калію (1,97 г) та  $\text{Pd}_2\text{DBA}_3$  (567 мг) підвищували до  $100^\circ\text{C}$ . Після цього розчин потім перемішували протягом 3,5 години. Далі реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (470 мг).

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,53 (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 7,51 (brs, 1H), 7,69 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,96 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H).

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

[0149]

(3) 5-Фтор-4-метоксипіридин-2-амін (Продукт 9-3)

20 Трифтороцтову кислоту (1 мл) додавали до дихлорметанового розчину (2 мл) сполуки Продукту 9-2 (200 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Після цього додавали 5 N водний розчин гідроксиду натрію до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати цільову сполуку (110 мг).

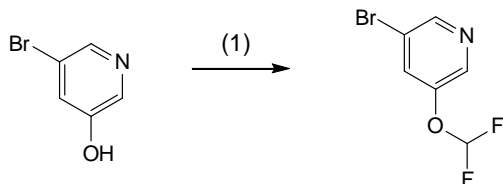
25  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 3,87 (s, 3H), 4,27 (brs, 2H), 6,06 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,80 (d,  $J=3,2$  Гц, 1H).

[0150]

Приклад одержання 10

Синтез 3-бром-5-(дифторметокси)піридину (Продукт 10)

30 [Формула 41]



Продукт 10

[0151]

35 (1) 3-Бром-5-(дифторметокси)піридин (Продукт 10)

Карбонат калію (7,13 г) та хлордифтороцтову кислоту (1,75 мл) додавали до DMF-розчину (40 мл) 3-бром-5-гідроксипіридину (3,0 г). Температуру одержаної суміші підвищували до  $100^\circ\text{C}$  та потім суміш перемішували протягом 24 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Розчинник концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гексан:діетиловий ефір) з тим, щоб одержати титульну сполуку (670 мг).

45  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 6,56 (t,  $J=72,0$  Гц, 1H), 7,67-7,68 (m, 1H), 8,43 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,56 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H).

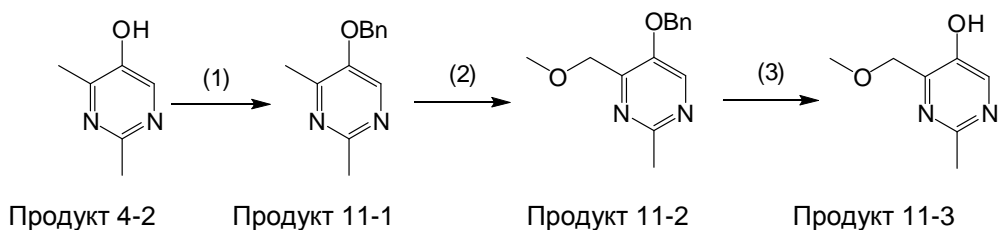
MS  $[\text{M}+\text{H}]^+=224$ .

[0152]

Приклад одержання 11

50 Синтез 4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-олу (Продукт 11-3)

[Формула 42]



[0153]

(1) 5-Бензилокси-2,4-диметилпіримідин (Продукт 11-1)

5 THF-розчин (80 мл) Продукту 4-2 (5,0 г) охолоджували до 0°C та потім додавали трет-бутоксид калію (5,43 г) до розчину. Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Після цього додавали бензилбромід (5,73 мл) до реакційного розчину при такій же температурі, як описано вище, та температуру суміші підвищували до кімнатної температури з наступним перемішуванням протягом 20 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та

10 одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат до етилацетату) з тим, щоб одержати титульну сполуку (6,0 г).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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]<sup>+</sup>=215.

[0154]

(2) 5-Бензилокси-4-метоксиметил-2-метилпіримідин (Продукт 11-2)

20 Хлороформний розчин (200 мл) сполуки Продукту 11-1 (13 г) охолоджували до 0°C та після цього повільно по краплинах додавали до нього бром (3,11 мл). Температуру реакційного розчину підвищували до кімнатної температури та розчин потім перемішували протягом 18 годин. Після цього насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат до етилацетату) з тим, щоб одержати відповідний бромід.

25 Метоксид натрію (2,56 г) додавали до метанольного розчину (180 мл) одержаного броміду та одержану суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 21 години. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім додавали етилацетат та воду до концентрату. Одержану суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (9,0 г).

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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).

MS [M+H]<sup>+</sup>=245.

[0155]

(3) 4-Метоксиметил-2-метилпіримідин-5-ол (Продукт 11-3)

40 10% паладій на вуглеці (900 мг) додавали до етилацетатного розчину (300 мл) сполуки Продукту 11-2 (8,8 г) та одержану суміш потім перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин фільтрували через целіт та фільтрат потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (5,3 г).

45 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,61 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,90 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H).

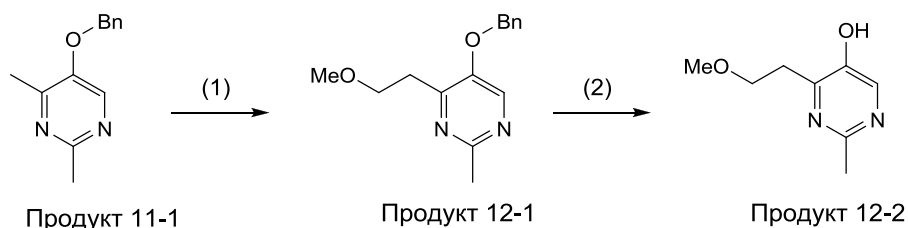
[0156]

Приклад одержання 12

Синтез 4-(2-метоксіетил)-2-метилпіримідин-5-олу (Продукт 12-2)

[Формула 43]

50



[0157]

(1) 5-Бензилокси-4-(2-метоксіетил)-2-метилпіримідин (Продукт 12-1)

- 5      Сполуку Продукту 11-1 (1,66 г) розчиняли в THF (130 мл) та одержаний розчин охолоджували до 0°C. THF-розчин (8,5 мл) 1 N LDA додавали по краплинах до розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 30 хвилин. Після цього хлорметил-метиловий ефір (0,88 мл) додавали до реакційного розчину. Одержану суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та
- 10    одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний у результаті екстракт промивали водою та потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (0,65 г).

- 15    <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,63 (s, 3H), 3,11 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,79 (t, J=7,2 Гц, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,33-7,42 (m, 5H), 8,16 (s, 1H).

[0158]

(2) 4-(2-Метоксіетил)-2-метилпіримідин-5-ол (Продукт 12-2)

- 20    Сполуку Продукту 12-1 (0,65 г) розчиняли в етилацетаті (9 мл) та одержаний розчин охолоджували до 0°C. Після цього додавали 5% паладій на вуглеці (0,31 г) до розчину з наступним заміщенням воднем. Потім одержаний у результаті продукт перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин фільтрували та розчинник потім відганяли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат до етилацетат:метанолу) з тим, щоб одержати титульну сполуку (0,36 г).

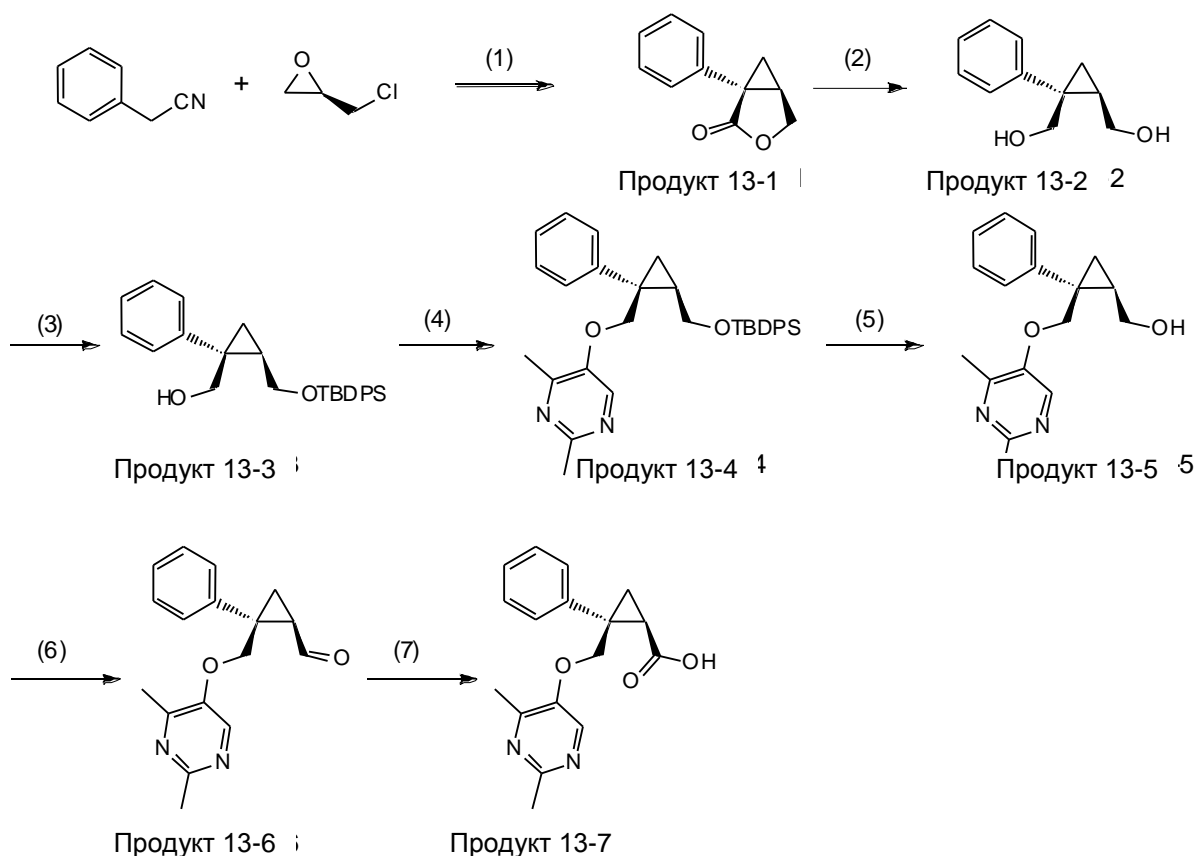
- 25    <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,61 (s, 3H), 3,09 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (brs, 1H).

[0159]

Приклад одержання 13

- 30    Синтез (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (Продукт 13-7)

[Формула 44]



[0160]

5 (1) (1S,5R)-1-Феніл-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2-он (Продукт 13-1)

10 Фенілацетонітрил (20 г) розчиняли в THF (500 мл) та потім додавали по краплинах NaHMDS (323 мл, 1,06 M) до розчину при охолодженні на льодосоляній бані. Одержану суміш перемішували протягом 2 годин та R-(-)-епіхлоргідрин (15,8 г) потім додавали по краплинах до реакційного розчину (3 години, 0°C). Одержану суміш перемішували протягом 2 годин (причому підтримували внутрішню температуру близько 0°C) та потім її перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього реакційний розчин охолоджували на льоду та додавали до нього по краплинах невелику кількість води. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та після цього додавали етанол (200 мл) та 1 N водний розчин гідроксиду калію (200 мл) до залишку. Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Після цього температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури та потім додавали концентровану соляну кислоту до розчину з тим, щоб довести значення pH до pH < 2. Після цього суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Далі реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та додавали етилацетат та воду до концентрату для здійснення розділення рідини. Органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Одержаний у результаті органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (24,7 г).

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,37 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,65 (dd, J=7,8, 4,4 Гц, 1H), 2,54-2,58 (m, 1H), 4,30 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H).

[0161]

(2) (1S,2R)-1-Фенілциклопропан-1,2-диметанол (Продукт 13-2)

30 Боргідрид натрію (10,7 г) додавали до розчину сполуки Продукту 13-1 (24,7 г) в THF-метанолі (200 мл-100 мл) при 0°C та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. При охолодженні на льоду додавали воду до реакційного розчину, та одержану суміш концентрували при зниженому тиску, та потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та

потім сушили над сульфатом магнію. Розчинник концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (20,5 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,78 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 4,14-4,28 (m, 2H), 7,22-7,44 (m, 5H).

[0162]

(3) (1S,2R)-2-(Трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-фенілциклопропілметанол (Продукт 13-3)

Сполуку Продукту 13-2 (10 г) та імідазол (4,01 г) розчиняли в DMF (90 мл) та одержану суміш охолоджували до -15°C. Після цього DMF-розчин (20 мл) трет-бутилдифенілсилілхлориду додавали по краплинах до реакційного розчину (протягом приблизно 30 хвилин; нерозчинні речовини осаджували майже одночасно із завершенням додавання по краплинах). Після того як суміш перемішували протягом 1 години додавали метанол до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього додавали воду до органічного шару та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний у результаті екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (10,5 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,71 (t, J=5,6 Гц, 1H), 1,04 (dd, J=9,6, 5,2 Гц, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 3,50 (dd, J=12,4, 1,6 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=11,6, 1,6 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,4, 1,6 Гц, 1H), 4,10 (t, J=12,0 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 7,21-7,46 (m, 10H), 7,7-7,76 (m, 5H).

[0163]

(4) 5-[(1S,2R)-2-(Трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-фенілциклопропілметокси]-2,4-диметилпіримідин (Продукт 13-4)

Діізопропілазодикарбоксилат (1,13 мл) додавали по краплинах до THF-розчину (15 мл) сполуки Продукту 13-3 (1,50 г), трифенілфосфіну (1,42 г) та 2,4-диметил-піримідин-5-олу (0,58 г), одержаного в прикладі одержання 4, при 0°C та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 доби. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,76 г).

MS [M+Na]<sup>+</sup>=545.

[0164]

(5) [(1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропілметанол (Продукт 13-5)

Фторид тетрабутиламонію (1M розчин в THF: 4,24 мл) додавали по краплинах до THF-розчину (21 мл) сполуки Продукту 13-4 (1,76 г) при кімнатній температурі та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат до етилацетату) з тим, щоб одержати титульну сполуку (0,98 г).

MS [M+H]<sup>+</sup>=285.

[0165]

(6) [(1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбальдегід (Продукт 13-6)

Дихлорметановий розчин (10 мл) оксалілхлориду (593 мкл) охолоджували до -78°C та дихлорметановий розчин (2 мл) диметилсульфоксиду (981 мкл) додавали по краплинах до одержаного у результаті розчину. Через п'ятнадцять хвилин дихлорметановий розчин (3 мл) сполуки Продукту 13-5 (981 мг) додавали по краплинах до реакційного розчину при -78°C та одержану суміш потім перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 75 хвилин. Після цього триетиламін (3,83 мл) додавали до реакційного розчину та температуру одержаної суміші підвищували до 0°C. Додавали воду та насичений водний розчин хлориду амонію до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат до етилацетату) з тим, щоб одержати титульну сполуку (753,4 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,69 (dd, J=8,0 , 4,8 Гц, 1H), 1,97 (dd, J=6,0 , 5,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,50-2,53 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 4,19 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,25-7,52 (m, 5H), 7,94 (s, 1H), 9,86 (d, J=3,6 Гц, 1H).

[0166]

5 (7) (1R,2S)-2-[[2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбонова кислота (Продукт 13-7)

2-Метил-2-бутен (2,25 мл), безводний дигідрофосфат натрію (318 мг) та хлорит натрію (482 мг) додавали до водно-ацетонного розчину (12 мл) сполуки 13-6 при кімнатній температурі та одержану суміш потім перемішували протягом 100 хвилин. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:1 до хлороформ:метанол=10:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (639 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,57 (dd, J=8,0 , 4,8 Гц, 1H), 1,75 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,27 (dd, J=8,0 , 5,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,26-7,52 (m, 5H), 8,16 (s, 1H).

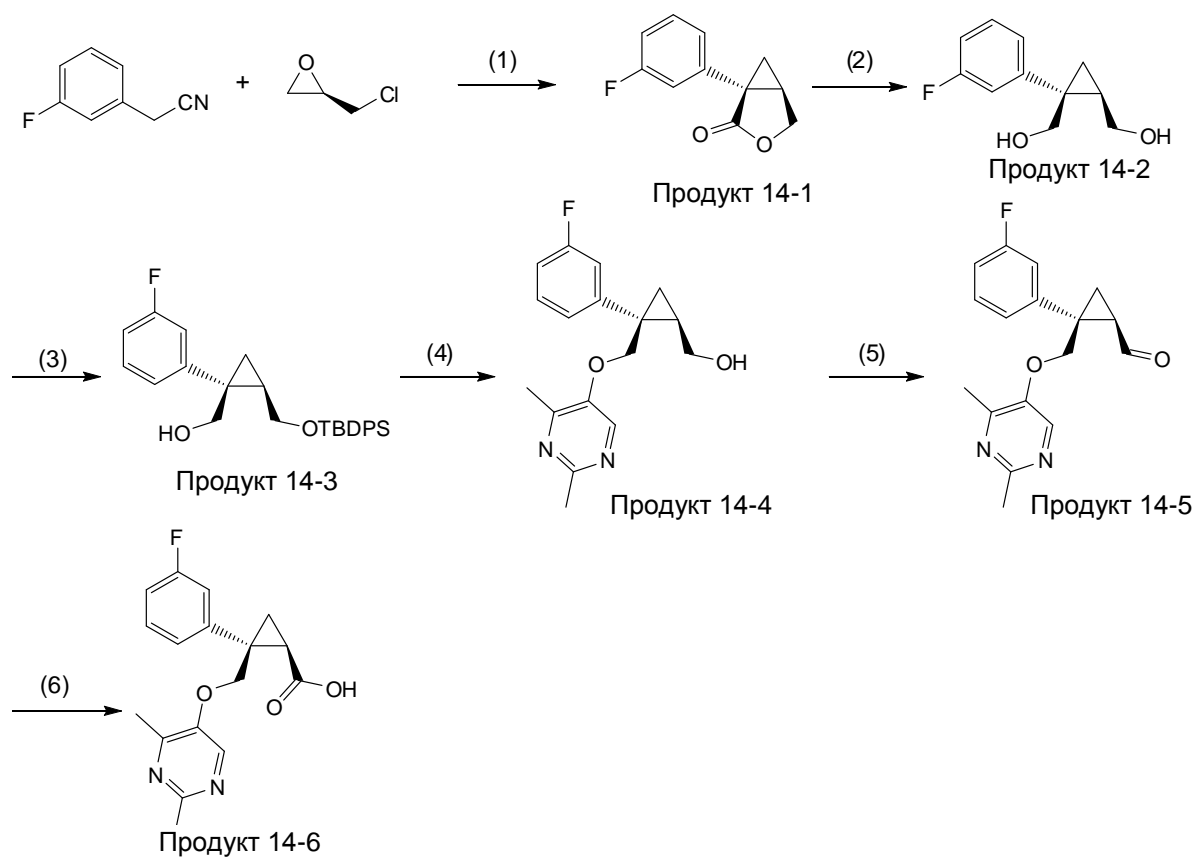
[0167]

Приклад одержання 14

Синтез

(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (Продукт 14-6)

[Формула 45]



[0168]

25 (1) (1S,5R)-1-(3-Фторфеніл)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2-он (Продукт 14-1)

3-Фторфенілацетонітрил (70 г) розчиняли в THF (500 мл) та потім додавали по краплинах NaHMDs (1000 мл, 1,06M) до розчину при охолодженні на льодосоляній бані. Одержану суміш перемішували протягом 1 години та R-(-)-епіхлоргідрин (40,6 мл) потім додавали по краплинах до реакційного розчину (приблизно 10 хвилин, внутрішня температура <10°C). Одержану суміш перемішували протягом 2 годин (причому підтримували внутрішню температуру близько 0°C) та потім її перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували на льоду та додавали до нього по краплинах невелику кількість води. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та після цього додавали етанол (700

мл) та 1 N водний розчин гідроксиду калію (1000 мл) до залишку. Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після цього температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури та потім додавали 5 N соляну кислоту (400 мл) до розчину. Одержану суміш перемішували при 60°C протягом 1 години. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та додавали етилацетат та воду до концентрату для здійснення розділення рідини. Органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Одержаний у результаті органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титильну сполуку (84,9 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,41 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,64 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 4,30 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,47 (dd, J=9,2, 4,8 Гц, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H).

[0169]

(2) (1S,2R)-1-(3-Фторфеніл)циклопропан-1,2-диметанол (Продукт 14-2)

Боргидрид натрію (25 г) додавали до розчину сполуки Продукту 14-1(72,7 г) в THF-метанолі (440 мл - 220 мл) при 0°C та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 65 годин. При охолодженні на льоду додавали воду та 5 N соляну кислоту до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над сульфатом магнію. Розчинник концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титильну сполуку (72,7 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,80 (t, J=5,0 Гц, 1H), 1,10 (dd, J=8,6, 5,0 Гц, 1H), 1,62-1,71 (m, 1H), 3,41 (t, J=11,4 Гц, 1H), 3,58 (d, J=12,0 Гц, 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).

[0170]

(3) {(1S,2R)-[2-(Трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-(3-фторфеніл)циклопропіл]}метанол (Продукт 14-3)

Сполуку Продукту 14-2 (42,4 г) та триетиламін (33,0 мл) розчиняли в дихлорметані (216 мл) та одержану суміш охолоджували до -20°C. Після цього додавали по краплинах трет-бутилдифенілсилілхлорид (56,3 мл) до реакційного розчину (приблизно 30 хвилин; нерозчинні речовини осаджували майже одночасно із завершенням додавання по краплинах). Після того як суміш перемішували протягом 1 години, реакційний розчин додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували дихлорметаном. Одержаний у результаті екстракт промивали водою та потім сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титильну сполуку (67,8 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,73 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,04 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,09 (s, 9H), 1,48-1,53 (m, 1H), 3,52 (t, J=12,0 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 3,70 (dd, J=9,6, 1,6 Гц, 1H), 4,18 (t, J=12,0 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 6,93 (tdd, J=8,0, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,11 (dt, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,20 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,37-7,49 (m, 6H), 7,69-7,74 (m, 4H).

[0171]

(4) {(1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)циклопропіл}метанол (Продукт 14-4)

Діізопропілазодикарбоксилат (0,316 мл) додавали по краплинах до THF-розчину (10 мл) сполуки Продукту 14-3 (581 мг), трифенілфосфіну (1,3 г) та 2,4-диметил-піримідин-5-олу (183 мг), одержаного в прикладі одержання 4, при 0°C та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-7:3). Одержаний (1S,2R)-2-(трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-1-(3-фторфеніл)циклопропан розчиняли в THF (15 мл) та фторид тетрабутиламонію (1 M розчин в THF: 1,61 мл) потім додавали по краплинах до розчину при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат =10:1-0:1) з тим, щоб одержати титильну сполуку (238 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,00 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 4,12 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,43 (d, J=9,6 Гц, 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 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H).

[0172]

5 (4 - Альтернативний спосіб)

{(1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)циклопропіл}метанол (Продукт 14-4) (альтернативний спосіб)

Триетиламін (14,5 мл) додавали до дихлорметанового розчину (200 мл) сполуки Продукту 14-3 (41,3 г) та одержану суміш охолоджували до 0°C. Метансульфонілхлорид (7,34 мл) додавали по краплинах до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 1 години. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували дихлорметаном. Одержаний у результаті екстракт сушили над безводним сульфатом натрію та розчинник потім відганяли при зниженому тиску. 2,4-Диметил-піримідин-5-ол (14,1 г), одержаний у прикладі одержання 4-(2), та карбонат цезію (61,8 г) додавали до розчину одержаного залишку в ацетонітрилі (200 мл) та одержану суміш потім нагрівали до 70°C. Реакційний розчин перемішували при 70°C протягом 4 годин та охолоджували його до 0°C. Фторид тетрабутиламонію (1 М розчин в THF: 190 мл) додавали по краплинах до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний у результаті екстракт сушили над безводним сульфатом натрію та розчинник потім відганяли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (20,7 г).

[0173]

25 (5) (1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбальдегід (Продукт 14-5)

Дихлорметановий розчин (7 мл) оксалілхлориду (137 мкл) охолоджували до -78°C та до нього додавали по краплинах диметилсульфоксид (226 мкл) (внутрішня температура: -60°C або нижче). Одержану суміш перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 10 хвилин. Після цього дихлорметановий розчин (3 мл) сполуки Продукту 14-4 (238 мг) додавали по краплинах до реакційного розчину при -78°C та одержану суміш потім перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 30 хвилин. Після цього триетиламін (671 мкл) додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 15 хвилин. Після цього температуру реакційного розчину підвищували до кімнатної температури. Насичений водний розчин хлориду натрію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищену титульну сполуку (236 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,67 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 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 Гц, 1H), 4,44 (d, J=10,0 Гц, 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 Гц, 1H).

[0174]

45 (6) (1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонова кислота (Продукт 14-6)

Сполуку Продукту 14-5 (18,9 г), 2-метил-2-бутен (26,1 мл) та дигідрофосфат натрію (9,07 г) розчиняли у змішаному розчиннику з ацетону та води (200 мл/40 мл) та додавали хлорит натрію (6,26 г) порціонно до розчину. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та потім промивали дихлорметаном. Після цього розчинник відганяли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:1-0:1, а потім етилацетат:метанол=10:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (16,2 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,55 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 1,76 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,25 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,47 (t, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,99 (tdd, J=8,0, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (dt, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (td, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,32 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H).

Сполуку Продукту 14-6 можна одержати безпосередньо зі сполуки Продукту 14-4 наступним способом.

60 Сполуку Продукту 14-4 (300 мг) та TEMPO (5 мол. %, 7,74 мг) розчиняли в ацетонітрилі-

фосфатному буфері (pH 6,4) (5 мл, 5 мл) та потім додавали 2 N HCl (150 мкл) та хлорит натрію (180 мг) до розчину. Одержаний розчин нагрівали до 40°C та 5 ваг. % водний розчин гіпохлорної кислоти (2 мол. %, 26,5 мкл) потім додавали до реакційного розчину з наступним перемішуванням протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та потім додавали надлишкову кількість 2-метил-2-бутену до реакційного розчину з наступним перемішуванням протягом 5 хвилин. Після цього реакційний розчин піддавали розділенню рідини та екстракції дихлорметаном та відганяли розчинник при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:1-0:1, а потім етилацетат: метанол=9:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (215 мг).

[0175]

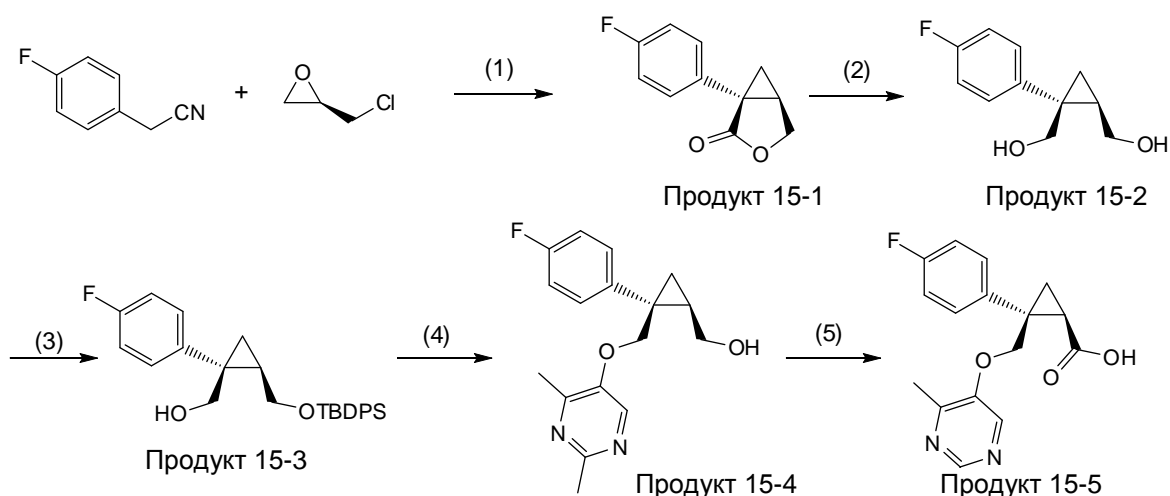
Приклад одержання 15

Синтез

(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримидин-5-іл]окси]метил]-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (Продукт 15-5)

Титульну сполуку синтезували з 4-фторфенілацетонітрилу таким самим способом, що і в прикладі одержання 13.

[Формула 46]



20

[0176]

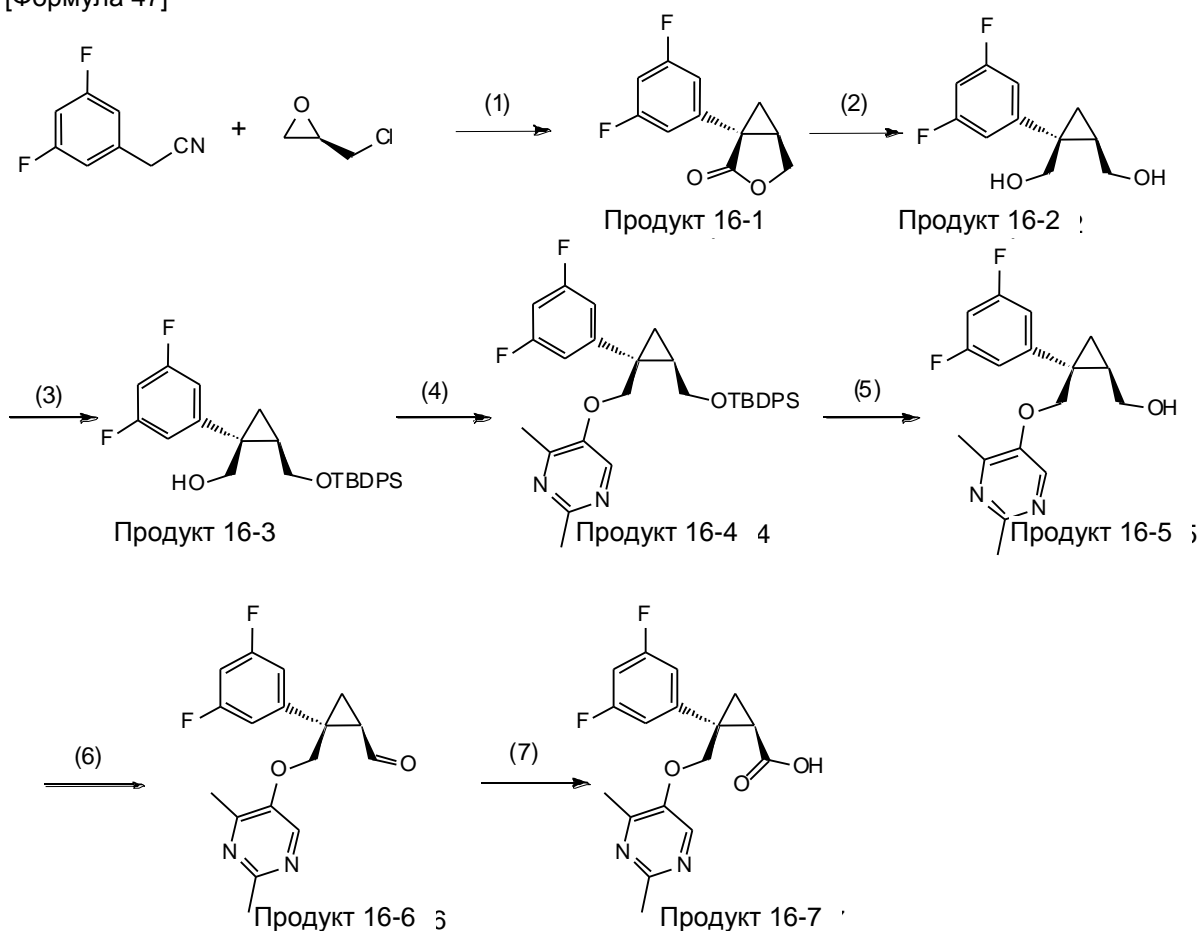
Таблиця 1-1

Сполука №	Назва сполуки	Дані (ЯМР та/або MS)
Продукт 15-1	(1S,5R)-1-(4-фторфеніл)-3-оксацикло[3.1.0]-гексан-2-он	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,37 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,60 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 4,30 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=9,6, 4,8 Гц, 1H), 6,96-7,18 (m, 2H), 7,30-7,46 (m, 2H).
Продукт 15-2	(1S,2R)-1-(4-фторфеніл)циклопропан-1,2-диметанол	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 0,78 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,06 (dd, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 1,54-1,72 (m, 1H), 3,42 (dd, J=11,6, 10,8 Гц, 1H), 3,57 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,98-4,26 (m, 2H), 6,94-7,09 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 2H).
Продукт 15-3	{{(1S,2R)-2-[[трет-бутилдифенілсиліл]окси]метил}-1-(4-фторфеніл)циклопропіл}метанол	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 0,70 (t, J=5,6 Гц, 1H), 0,92-1,16 (m, 10H), 1,40-1,60 (m, 1H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,69 (dd, J=12,4, 1,6 Гц, 1H), 4,03 (t, J=11,6 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=11,6, 5,2 Гц, 1H), 6,94-7,06 (m, 2H), 7,20-7,53 (m, 8H), 7,66-7,78 (m, 4H).
Продукт 15-4	{{(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримидин-5-іл]окси]метил}-2-(4-фторфеніл)циклопропіл}метанол	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 0,97 (t, J=5,6 Гц, 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,

Таблиця 1-1

Сполука №	Назва сполуки	Дані (ЯМР та/або MS)
		J=10,0 Гц, 1H), 6,94-7,12 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 2H), 7,98 (s, 1H).
Продукт 15-5	(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксилат	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,52 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 1,74 (dd, J=5,6, 5,2 Гц, 1H), 2,22 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 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] <sup>+</sup> =317.

- [0177]  
 Приклад одержання 16  
 Синтез  
 5 (1R,2S)-2-[[3,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбонової кислоти (Продукт 16-7)  
 [Формула 47]



- [0178]  
 10 Титульну сполуку синтезували з 3,5-дифторфенілацетонітрилу таким самим способом, що і в прикладі одержання 13.  
 [0179]

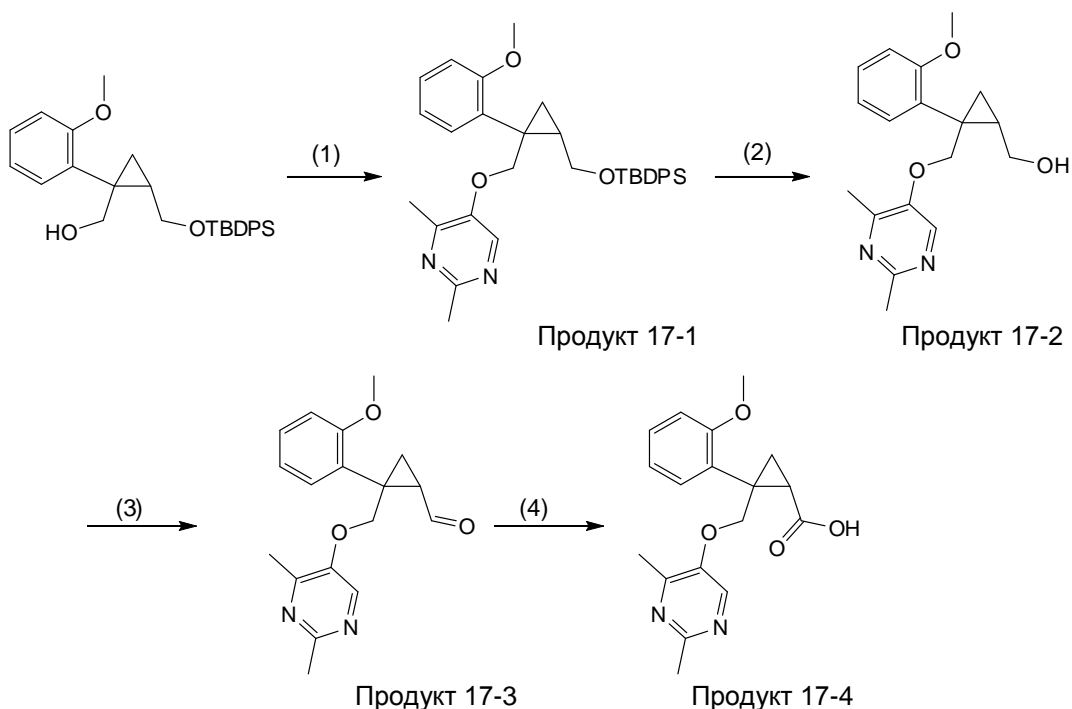
Таблиця 2-1

Сполука №	Назва сполуки	Дані (ЯМР та/або MS)
Продукт 16-1	(1S,5R)-1-(3,5-дифторфеніл)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2-он	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,45 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,63 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 4,30 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=4,4, 9,2 Гц, 1H), 6,71-6,77 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H).
Продукт 16-2	(1S,2R)-1-(3,5-дифторфеніл)-1,2-циклопропандиметанол	MS [M+Na] <sup>+</sup> =237.
Продукт 16-3	(1S,2R)-2-(трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-(3,5-дифторметил)циклопропілметанол	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 0,74 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,03 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,09 (s, 9H), 1,42-1,50 (m, 1H), 3,51 (t, J=11,6 Гц, 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).
Продукт 16-4	5-[(1S,2R)-2-(трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-(3,5-дифторфеніл)циклопропілметилокси]-2,4-диметилпіримідин	MS [M+Na] <sup>+</sup> =559.
Продукт 16-5	(1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропілметанол	MS [M+H] <sup>+</sup> =321.

Таблиця 2-2

Продукт 16-6	(1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбальдегід	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,66 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,98 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,49-2,53 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 4,17 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,73-6,80 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,88 (d, J=3,2 Гц, 1H).
Продукт 16-7	(1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксилат	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 1,74 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,22 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,58 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,75 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 8,28 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =335

- [0180]  
5 Приклад одержання 17  
Синтез 2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(2-метоксифеніл)циклопропанкарбонової кислоти (Продукт 17-4)  
[Формула 48]



[0181]

(1)

5-{{(1S,2R)-2-[Трет-бутил(дифеніл)силілоксиметил]-1-(2-метоксифеніл)циклопропіл}метокси-2,4-диметилпіримідин (Продукт 17-1)}

Трифенілфосфін (610 мг) додавали до толуольного розчину (15 мл) [2-{{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}метил}-1-(2-метоксифеніл)циклопропіл]метанолу (800 мг), синтезованого з (2-метоксифеніл)ацетонітрилу та епіхлоргідрину згідно зі способом з прикладу одержання 13, та тетрабромметану (772 мг) при кімнатній температурі. Температуру одержаної суміші підвищували до 40°C та суміш потім перемішували протягом 2 годин. Після цього додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-9:1) з тим, щоб одержати відповідний бромід.

Карбонат калію (210 мг) додавали до DMF-розчину (10 мл) одержаного броміду та сполуки Продукту 4-2 (113 мг) при кімнатній температурі та температуру одержаної суміші підвищували до 50°C з наступним перемішуванням протягом 2 годин. Після цього температуру реакційного розчину підвищували до 70°C та реакційний розчин додатково перемішували протягом 11 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-1:4) з тим, щоб одержати титильну сполуку (148 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,94 (dd, J=6,2, 5,2 Гц, 1H), 1,07 (s, 9H), 1,10 (dd, J=8,8, 5,2 Гц, 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 Гц, 2H), 4,11 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,25 (d, J=9,8 Гц, 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]<sup>+</sup>=575.

[0182]

(2)

{2-{{(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси}метил}-2-(2-метоксифеніл)циклопропіл}метанол (Продукт 17-2)}

Фторид тетрабутиламонію (1 М розчин в THF: 322 мкл) додавали по краплинах до THF-розчину (1,3 мл) сполуки Продукту 17-1 (148 мг) при кімнатній температурі та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової

хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:1, до етилацетату, до етилацетат:метанолу=9:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (75 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,99 (dd, J=6,2, 5,2 Гц, 1H), 1,21 (dd, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,13 (dt, J=8,8, 6,4 Гц, 1H), 4,18 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,33 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,94 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,34 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H).

[0183]

(3) 2-[[2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(2-метоксифеніл)циклопропанкарбальдегід (Продукт 17-3)

Дихлорметановий розчин (0,5 мл) оксалілхлориду (82 мкл) охолоджували до -78°C та після цього додавали до нього по краплинах дихлорметановий розчин (0,5 мл) диметилсульфоксиду (136 мкл). Через десять хвилин дихлорметановий розчин сполуки Продукту 17-2 (75 мг) додавали по краплинах до реакційного розчину при -78°C та одержану суміш потім перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 40 хвилин. Після цього триетиламін (534 мкл) додавали до реакційного розчину та температуру одержаної суміші потім підвищували до 0°C з наступним перемішуванням протягом 15 хвилин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (від суміші н-гептан:етилацетат=9:1 до етилацетату) з тим, щоб одержати титульну сполуку (41 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,55 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,97 (dd, J=6,2, 5,2 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,42 (ddd, J=8,4, 6,2, 4,0 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,17 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 6,94 (dt, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,37 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 9,82 (d, J=4,0 Гц, 1H).

[0184]

(4) 2-[[2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(2-метоксифеніл)циклопропанкарбонова кислота (Продукт 17-4)

2-Метил-2-бутен (139 мкл), безводний дигідрофосфат натрію (23,6 мг) та хлорит натрію (44,4 мг) додавали до водно-ацетонового розчину (1,3 мл) сполуки Продукту 17-3 (41 мг) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували протягом 2,5 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:1 до хлороформ:метанолу=9:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (35 мг).

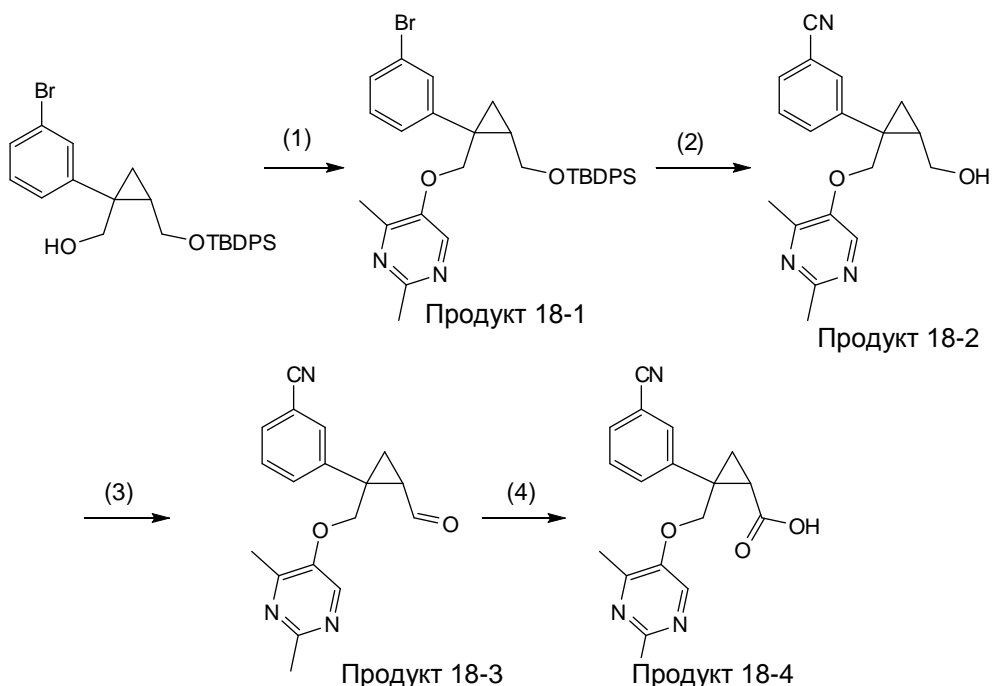
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,50 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,70 (dd, J=6,4, 5,2 Гц, 1H), 2,13 (dd, J=8,0, 6,4 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,57 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,95 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H).

[0185]

Приклад одержання 18

Синтез 2-(3-ціанофеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбонової кислоти (Продукт 18-4)

[Формула 49]



[0186]

(1) 5-[1-(3-Бромфеніл)-2-(трет-бутилдифенілсилілоксиметил)циклопропілметокси-2,4-диметилпіримідин (Продукт 18-1)

Діізопропілазодикарбоксилат (0,706 мл) додавали по краплинах до THF-розчину (13 мл) [1-(3-бромфеніл)-2-(трет-бутилдифенілсилілоксиметил)циклопропілметанолу (1,3 г), синтезованого з (3-бромфеніл)ацетонітрилу та епіхлоргідрину таким самим способом, що і в прикладі одержання 13, трифенілфосфіну (893 мг) та 2,4-диметил-піримідин-5-олу (390 мг), синтезованого в прикладі одержання 4-(2), при 0°C. Одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-3:2) з тим, щоб одержати титульну сполуку (880 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,95 (t, J=5,8 Гц, 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 Гц, 1H), 4,04 (dd, 1H, J=11,2, 5,4 Гц, 1H), 4,11 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,19 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,39 (m, 6H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,59 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,62-7,68 (m, 4H), 7,88 (s, 1H).

[0187]

(2) 3-(1-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил)-2-гідроксиметилциклопропан-1-іл)бензонітрил (Продукт 18-2)

Ціанід цинку (172 мг) та тетракістрифенілфосфінпаладій (169 мг) додавали до DMF-розчину (20 мл) сполуки Продукту 18-1 (880 мг) та одержану суміш потім перемішували в атмосфері азоту при 90°C протягом 7 годин. Після цього температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури та додавали до нього насичений водний розчин бікарбонату натрію. Одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в THF (10 мл) та фторид тетрабутиламонію (1 М розчин в THF: 2,19 мл) потім додавали по краплинах до розчину при кімнатній температурі. Одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат (1:0 - 0:1) до етилацетат:метанолу (9:1)) з тим, щоб одержати титульну сполуку (415 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,07 (t, J=6,0 Гц, 1H), 1,31 (dd, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,63 (dd, J=12,0, 9,2 Гц, 1H), 4,09 (dd, J=12,0, 5,4 Гц, 1H), 4,16 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

[0188]

(3) 3-(1-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил)-2-формілциклопропан-1-іл}бензонітрил (Продукт 18-3)

Дихлорметановий розчин (7 мл) оксалілхлориду (239 мкл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  та додавали до нього диметилсульфоксид (394 мкл) по краплинах (внутрішня температура:  $-60^{\circ}\text{C}$  або нижче). Одержану суміш перемішували при такій же температурі, як описано вище, протягом 10 хвилин. Після цього дихлорметановий розчин (7 мл) сполуки Продукту 18-2 (415 мг) додавали по краплинах до реакційного розчину при  $-78^{\circ}\text{C}$  та одержану суміш потім перемішували при такій же температурі, як описано вище, протягом 30 хвилин. Після цього додавали триетиламін (1,17 мл) до реакційного розчину та потім суміш перемішували протягом 15 хвилин. Після цього температуру реакційного розчину підвищували до кімнатної температури. Насичений водний розчин хлориду натрію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищену титуютьну сполуку (236 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,41 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,69 (dd,  $J=8,4, 5,2$  Гц, 1H), 2,03 (t,  $J=5,8$  Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,22 (d,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,42 (d,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,50 (t,  $J=8,2$  Гц, 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,  $J=2,8$  Гц, 1H).

[0189]

(4) 2-(3-Ціанопеніл)-2-{1-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбонова кислота (Продукт 18-4)

Сполуку Продукту 18-3 (415 мг), 2-метил-2-бутен (0,717 мл) та дигідрофосфат натрію (243 мг) розчиняли у змішаному розчиннику з ацетону та води (10 мл/2 мл). Хлорит натрію (244 мг) додавали порціонно до розчину. Одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин та реакційний розчин потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:метанол 1:0-17:3) з тим, щоб одержати титуютьну сполуку (265 мг).

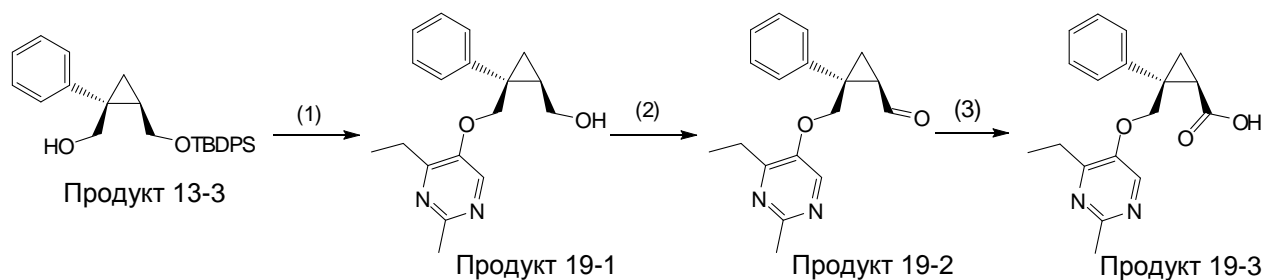
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,61 (dd,  $J=8,4, 5,6$  Гц, 1H), 1,79 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,46 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,59 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,49 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,80 (t,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,28 (s, 1H).

[0190]

Приклад одержання 19

Синтез (1R,2S)-2-[(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (Продукт 19-3)

[Формула 50]



[0191]

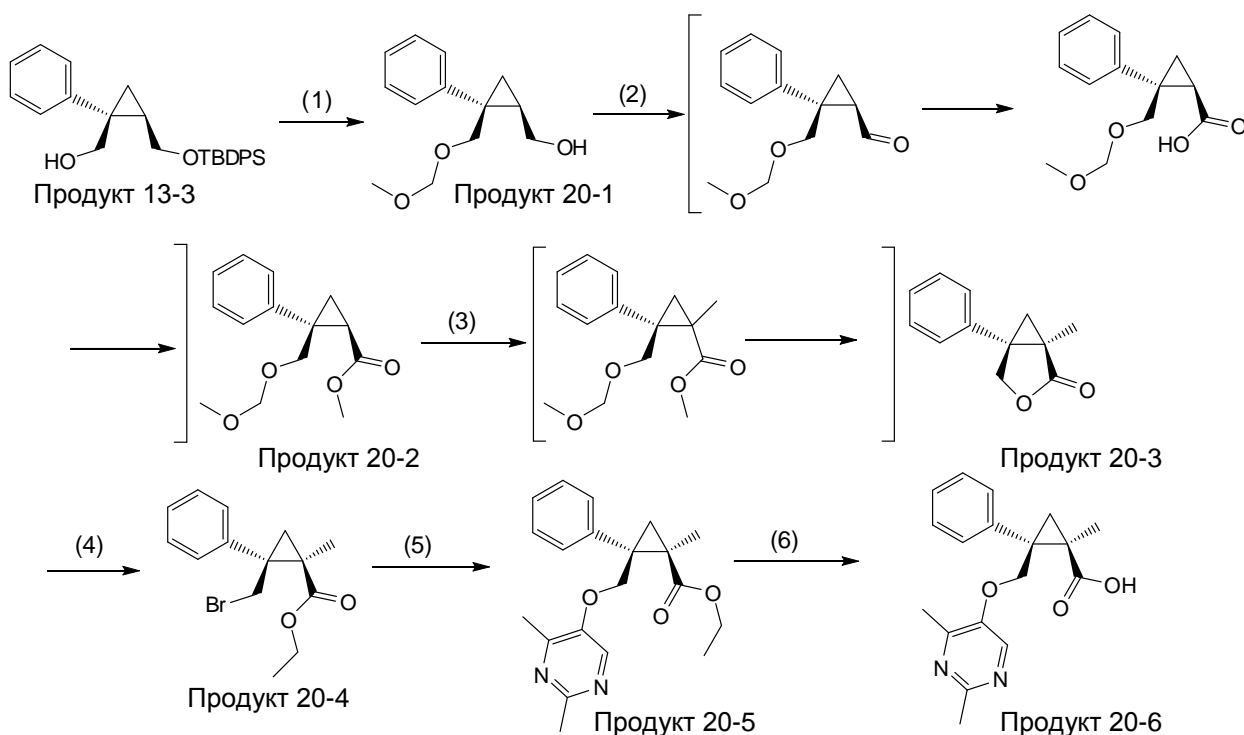
Титуютьну сполуку синтезували зі сполуки Продукту 13-3 та сполуки Продукту 3-3 таким самим способом, що і в прикладі одержання 13.

[0192]

Таблиця 3

Сполука №	Назва сполуки	Дані (ЯМР та/або MS)
Продукт 19-1	(1R,2S)-2-{{(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси}метил}-2-фенілциклопропілметанол	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 0,97 (t, J=5,4 Гц, 1H), 1,15 (t, J=7,8 Гц, 3H), 1,27 (dd, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,19 (dd, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,70 (ddd, J=15,2, 7,6, 3,2 Гц, 2H), 3,54-3,63 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 1H), 4,11 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,99 (s, 1H).
Продукт 19-2	(1R,2S)-2-{{(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси}метил}-2-фенілциклопропан-1-іл}карбальдегід	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,16 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,97 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,70 (q, J=7,6 Гц, 2H), 4,20 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 9,86 (d, J=3,6 Гц, 1H).
Продукт 19-3	(1R,2S)-2-{{(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси}метил}-2-фенілциклопропанкарбоксилна кислота	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,08 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,76 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 2H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 8,23 (s, 1H).

- [0193]  
 Приклад одержання 20  
 5 Синтез (1R,2R)-2-{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси}метил}-2-фенілциклопропанкарбонової  
 кислоти (Продукт 20-6)  
 [Формула 51]



10

[0194]

(1) [(1R,2S)-2-(Метоксиметоксиметил)-2-фенілциклопропіл]метанол (Продукт 20-1)

N,N-діізопропілетиламін (4,35 мл) та хлорметил-метиловий ефір (1,52 мл) додавали до дихлорметанового розчину (40 мл) сполуки Продукту 13-3 (4 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14

15

годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник відганяли при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в THF (40 мл) та фторид тетрабутиламонію (1 М розчин в THF: 1,61 мл) потім додавали до розчину при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,93 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,79 (t, J=5,6 Гц, 1H), 1,11 (dd, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,57 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,04-4,16 (m, 2H), 4,52 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H).

[0195]

(2) Метил-(1R,2S)-2-метоксиметоксиметил-2-фенілциклопропанкарбоксилат (Продукт 20-2)

Дихлорметановий розчин (15 мл) оксалілхлориду (1,5 мл) охолоджували до -78°C та потім додавали до нього дихлорметановий розчин (5 мл) диметилсульфоксиду (2,49 мл) по краплинах (внутрішня температура: -65°C або нижче). Одержану суміш перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 5 хвилин. Після цього дихлорметановий розчин (20 мл) сполуки Продукту 20-1 (1,93 г) додавали по краплинах до реакційного розчину при -78°C та одержану суміш потім перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 30 хвилин. Після цього триетиламін (7,33 мл) додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 15 хвилин. Після цього температуру реакційного розчину підвищували до кімнатної температури. Насичений водний розчин хлориду натрію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати альдегід (1,93 г). Одержаний альдегід (1,93 г), 2-метил-2-бутен (4,65 мл) та дигідрофосфат натрію розчиняли у змішаному розчиннику з ацетону та води (60 мл/15 мл) та потім додавали хлорит натрію (1,58 г) порціонно до розчину при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та потім концентрували розчинник при зниженому тиску. Залишок розчиняли у змішаному розчиннику з метанолу та THF (20 мл/20 мл) та при перемішуванні при кімнатній температурі додавали триметилсилілдіазометан (2 М розчин в гексані: 8,76 мл) до розчину. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Після цього невелику кількість оцтової кислоти додавали до реакційного розчину та таким чином розкладали надлишковий триметилсилілдіазометан. Одержаний у результаті продукт концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-4:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,65 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,43 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 1,60 (dd, J=6,2, 4,8 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 6,2 Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,98 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H).

[0196]

(3) (1S,5R)-1-Метил-5-феніл-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2-он (Продукт 20-3)

При перемішуванні при -78°C додавали н-бутиллітій (2,69 М розчин в гексані: 3,3 мл) до THF-розчину (22 мл) діізопропіламіну (1,25 мл). Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Після цього THF-розчин (11 мл) сполуки Продукту 20-2 (1,11 г) додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували при -78°C протягом 1 години. Після цього додавали йодметан (703 мкл) до реакційного розчину та одержану суміш перемішували протягом 3 годин при підвищенні температури до кімнатної температури. Після цього насичений водний розчин хлориду амонію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в THF (10 мл) та при перемішуванні при кімнатній температурі додавали 7,5 N соляну кислоту (10 мл) до розчину. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар послідовно промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над сульфатом магнію. Після завершення концентрування під вакуумом залишок

очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-4:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (314 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,15 (s, 3H), 1,36 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,51 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=12,4, 9,2 Гц, 2H), 7,20-7,44 (m, 5H).

5 [0197]

(4) Етил-(1R,2R)-2-бромметил-1-метил-2-фенілциклопропанкарбоксилат (Продукт 20-4)

При перемішуванні при -15°C додавали по краплинах тіонілбромід (247 мкл) в етанол (2 мл). Після цього сполуку Продукту 20-3 (150 мг) додавали до розчину та одержану суміш потім перемішували при -15°C протягом ночі. Після цього реакційний розчин концентрували при  
10 зниженому тиску та потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-3:17) з тим, щоб одержати титульну сполуку (131 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,02 (s, 3H), 1,31-1,37 (m, 1H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,91 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,79 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=10,0, 1,0 Гц, 1H), 4,24 (q, J=7,0 Гц, 2H), 7,26-7,43 (m, 5H).

15 [0198]

(5) Етил-(1R,2R)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-1-метил-2-фенілциклопропанкарбоксилат (Продукт 20-5)

Карбонат калію (91,4 мг), 2,4-диметил-піримідин-5-ол (71,2 мг), синтезований в прикладі одержання 4-(2), та йодид тетрабутиламонію (81,4 мг) додавали в DMF-розчин (3 мл) сполуки  
20 Продукту 20-4 (131 мг). Реакційний розчин перемішували при 70°C протягом 5 годин та температуру реакційного розчину потім повертали до кімнатної температури. Додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової  
25 хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-2:3) з тим, щоб одержати титульну сполуку (133 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,08 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,30 (d, J=4,8 Гц, 1H), 1,96 (d, J=4,8 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,04-4,17 (m, 2H), 4,30 (dd, J=12,2, 5,4 Гц, 2H), 7,26-7,48 (m, 5H), 7,90 (s, 1H).

30 [0199]

(6) (1R,2R)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-1-метил-2-фенілциклопропанкарбонова кислота (Продукт 20-6)

5 N водний розчин гідроксиду натрію (235 мкл) додавали до етанольного розчину (2 мл) сполуки Продукту 20-5 (133 мг) та одержану суміш потім перемішували при 80°C протягом 5  
35 годин. Далі температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури, реакційний розчин нейтралізували 5 N соляною кислотою з наступним концентруванням під вакуумом. Залишок повністю промивали THF та потім фільтрували. Фільтрат сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (144 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,10 (s, 3H), 1,24-1,34 (m, 1H), 1,95 (brd, J=4,4 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,36 (brd, J=9,2 Гц, 1H), 4,44 (brd, J=9,6 Гц, 1H), 7,26-7,47 (m, 5H), 8,04 (s, 1H).

[0200]

Карбонові кислоти з прикладів одержання 21-47 синтезували таким же способом, як такий з  
45 прикладу одержання 13, за винятком того, що (±)-епіхлоргідрин застосовували у вигляді рацемічної форми, замість застосування R-(-)-епіхлоргідрину.

[0201]

Таблиця 4

Приклад одержання	Структурна формула	Назва сполуки	Дані (MS)
Продукт 21		(1R,2S)-2-[[ (2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксильна кислота	MS [M+H] <sup>+</sup> =315
Продукт 22		(1R,2S)-2-[[ (2-етил-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксильна кислота	MS [M+H] <sup>+</sup> =313
Продукт 23		(1R,2S)-2-[[ (4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксильна кислота	MS [M+H] <sup>+</sup> =329

[0202]

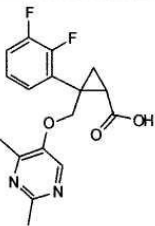
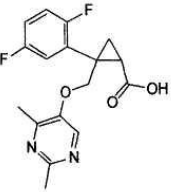
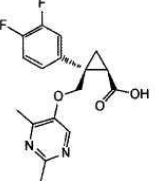
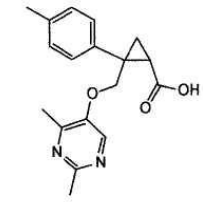
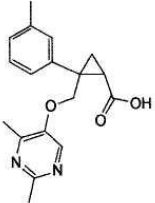
Таблиця 5

Приклад одержання	Структурна формула, MS	Приклад одержання	Структурна формула, MS	Приклад одержання	Структурна формула, MS
Продукт 24	 MS [M+H] <sup>+</sup> =333	Продукт 25		Продукт 26	 MS [M+H] <sup>+</sup> =333

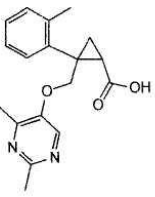
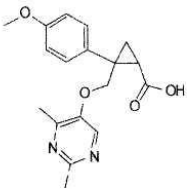
5

[0203]

[Таблиця 6-1]

Приклад одержання	Структурна формула	ЯМР та/або MS
Продукт 27		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,59 (dd, $J=8,4$ , 5,2 Гц, 1H), 1,77 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,20 -2,25 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,43 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,01-7,30 (m, 3H), 8,26 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=335$
Продукт 28		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58 (dd, $J=8,4$ , 5,6 Гц, 1H), 1,76 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,21 (dd, $J=8,4$ , 6,4 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,43 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,95-7,20 (m, 3H), 8,28 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=335$
Продукт 29		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,56 (dd, $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 1,72 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,20 (dd, $J=8,4$ , 6,0 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,41 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,11- 7,34 (m, 3H), 8,26 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=335$
Продукт 30		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,48 -1,60 (m, 1H), 1,70 (dd, $J=5,2$ , 6,0 Гц, 1H), 2,22 (dd, $J=8,4$ , 6,0 Гц, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+=313$
Продукт 31		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,59 (dd, $J=7,6$ , 5,2 Гц, 1H), 1,71 (dd, $J=5,8$ , 5,0 Гц, 1H), 2,24 (dd, $J=8,2$ , 6,2 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,43 (d, $J=9,2$ Гц, 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).

[Таблиця 6-2]

Продукт 32		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,55 (dd, $J=8,2$ 4,6 Гц, 1H), 1,78 (dd, $J=6,0$ , 5,2 Гц, 1H), 2,21 (dd, $J=8,2$ , 6,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,37 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,1-7,23 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 1H), 8,22 (s, 1H)
Продукт 33		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон). 1,46-1,58 (m, 1H), 1,69 (t, $J=4,8$ Гц, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 329$

[0204]

[Таблиця 7-1]

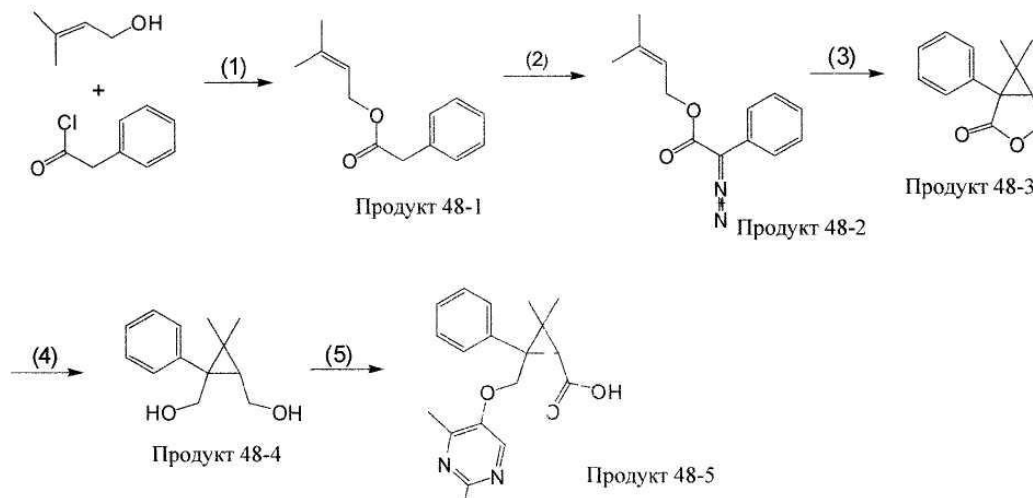
Приклад одержання	Структурна формула, MS	Приклад одержання	Структурна формула, MS	Приклад одержання	Структурна формула, MS
Продукт 34	 $MS[M+H]^+ = 329$	Продукт 35	 $MS[M+H]^+ = 347$	Продукт 36	 $MS[M+H]^+ = 347$
Продукт 37	 $MS[M+H]^+ = 365$	Продукт 38	 $MS[M+H]^+ = 365$	Продукт 39	 $MS[M+H]^+ = 363$
Продукт 40	 $MS[M+H]^+ = 361$	Продукт 41	 $MS[M+H]^+ = 377$	Продукт 42	 $MS[M+H]^+ = 377$
Продукт 43	 $MS[M+H]^+ = 331$	Продукт 44	 $MS[M+H]^+ = 331$	Продукт 45	 $MS[M+H]^+ = 347$

Таблиця 7-2

Продукт 46	 $MS[M+H]^+ = 347$	Продукт 47	 $MS[M+H]^+ = 300$
------------	-----------------------	------------	-----------------------

## Приклад одержання 48

Синтез 2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-3,3-диметил-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (Продукт 48-5)  
[Формула 52]



5 [0206]

(1) 3-Метил-2-бутен-1-іл-фенілацетат (Продукт 48-1)

Триетиламін (9,7 мл) та фенілацетилхлорид (7,67 мл) додавали до дихлорметанового розчину (50 мл) 3-метил-2-бутен-1-олу (5 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при охолодженні на льоду протягом 3 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0 - 19:1) з тим, щоб одержати титильну сполуку (11,5 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,69 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 4,59 (d, J=7,2 Гц, 2H), 5,30-5,37 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H).

[0207]

(2) 3-Метил-2-бутен-1-іл-діазофенілацетат (Продукт 48-2)

Продукт 48-1

DBU (9,26 мл) та 4-ацетамідбензолсульфонілазид (13,5 г) додавали до ацетонітрильного розчину (100 мл) сполуки Продукту 48-1 (11,5 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім до нього додавали воду. Одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-19:1) з тим, щоб одержати титильну сполуку (8,45 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,75 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 4,77 (d, J=7,6 Гц, 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).

[0208]

(3) 6,6-Диметил-1-феніл-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2-он (Продукт 48-3)

При перемішуванні при 50°C дихлорметановий розчин (180 мл) Продукту 48-2 (8,45 г) додавали по краплинах до дихлорметанового розчину (360 мл) димера ацетату родію(II) (324 мг) протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин перемішували при 50°C протягом 1 години. Після цього реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та потім концентрували розчинник при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищену титильну сполуку (8 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,88 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,39 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,25 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=9,6, 5,2 Гц, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H).

[0209]

(4) (3,3-Диметил-1-фенілциклопропан-1,2-дііл)диметанол (Продукт 48-4)

Алюмогідрид літію (1,5 г) додавали до THF-розчину (100 мл) Продукту 48-3 (8 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували протягом 1 години. Після цього лід та невелику кількість 27% водного розчину аміаку додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом

10 хвилин. Після цього додавали целіт та сульфат магнію до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 10 хвилин. Після цього реакційний розчин фільтрували та фільтрат потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титильну сполуку (6,52 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,78 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,49 (dd, J=7,0, 5,8 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=12,2, 11,0 Гц, 1H), 3,89 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,03 (d, J=12,2 Гц, 1H), 4,10 (dd, J=11,8, 5,8 Гц, 1H), 7,21-7,37 (m, 5H).

[0210]

(5) 2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-3,3-диметил-2-фенілциклопропанкарбонова кислота (Продукт 48-5)

Титильну сполуку синтезували з Продукту 48-4 згідно зі способом з прикладів одержання 13-(6) та 13-(7).

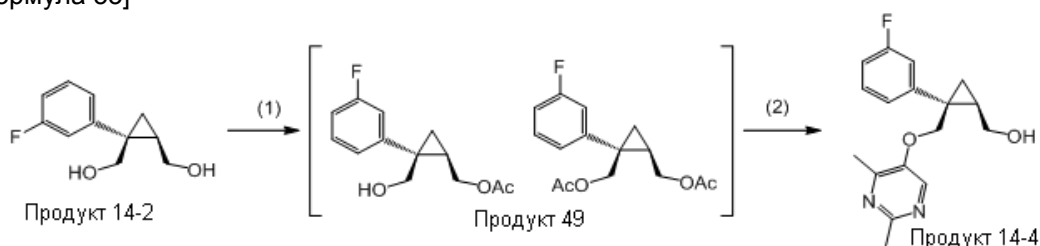
MS [M+H]<sup>+</sup>=327.

[0211]

15 Приклад одержання 49

Синтез (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфенілциклопропіл)метанолу (Продукт 14-4)

[Формула 53]



20 [0212]

(1) Суміш [(1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-2-(гідроксиметил)циклопропіл]метилацетату, [(1S,2R)-1-(3-фторфеніл)-1,2-дііл]біс(метилен)діацетату (Продукт 49)

Ліпазу від *Candida antarctica*, іммобілізовану на акриловій смолі (SIGMA, 1,78 г), додавали до розчину в THF (110 мл)-вінілацетаті (25 мл) сполуки Продукту 14-2 (35,5 г) при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Після цього реакційний розчин фільтрували та одержаний фільтрат концентрували з тим, щоб одержати титильну сполуку (43,7 г).

MS [M+H]<sup>+</sup>=239,281.

[0213]

30 (2) (1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфенілциклопропіл)метанол (Продукт 14-4)

Діізопропілазодикарбоксилат (45,8 мл) додавали по краплинах до THF-розчину (400 мл) сполуки Продукту 49 (43,7 г), трифенілфосфіну (57 г) та 2,4-диметил-піримідин-5-олу (Продукт 4-2, 24,7 г) при 0°C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Після цього насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та потім концентрували. Одержаний продукт реакції розчиняли в EtOH-1 N водному розчині гідроксиду натрію (200 мл - 200 мл) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього 5 N водний розчин гідроксиду натрію (100 мл) додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Далі реакційний розчин концентрували при зниженому тиску при кімнатній температурі та одержаний залишок потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над сульфатом магнію. Розчинник концентрували при зниженому тиску та потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (гептан:етилацетат=1:4 до етилацетат:метанолу=1:1). Одержаний неочищений продукт фільтрували через подушку з NH-силікагелю (етилацетатом) з наступним концентруванням розчинника при зниженому тиску з тим, щоб одержати титильну сполуку (39,3 г).

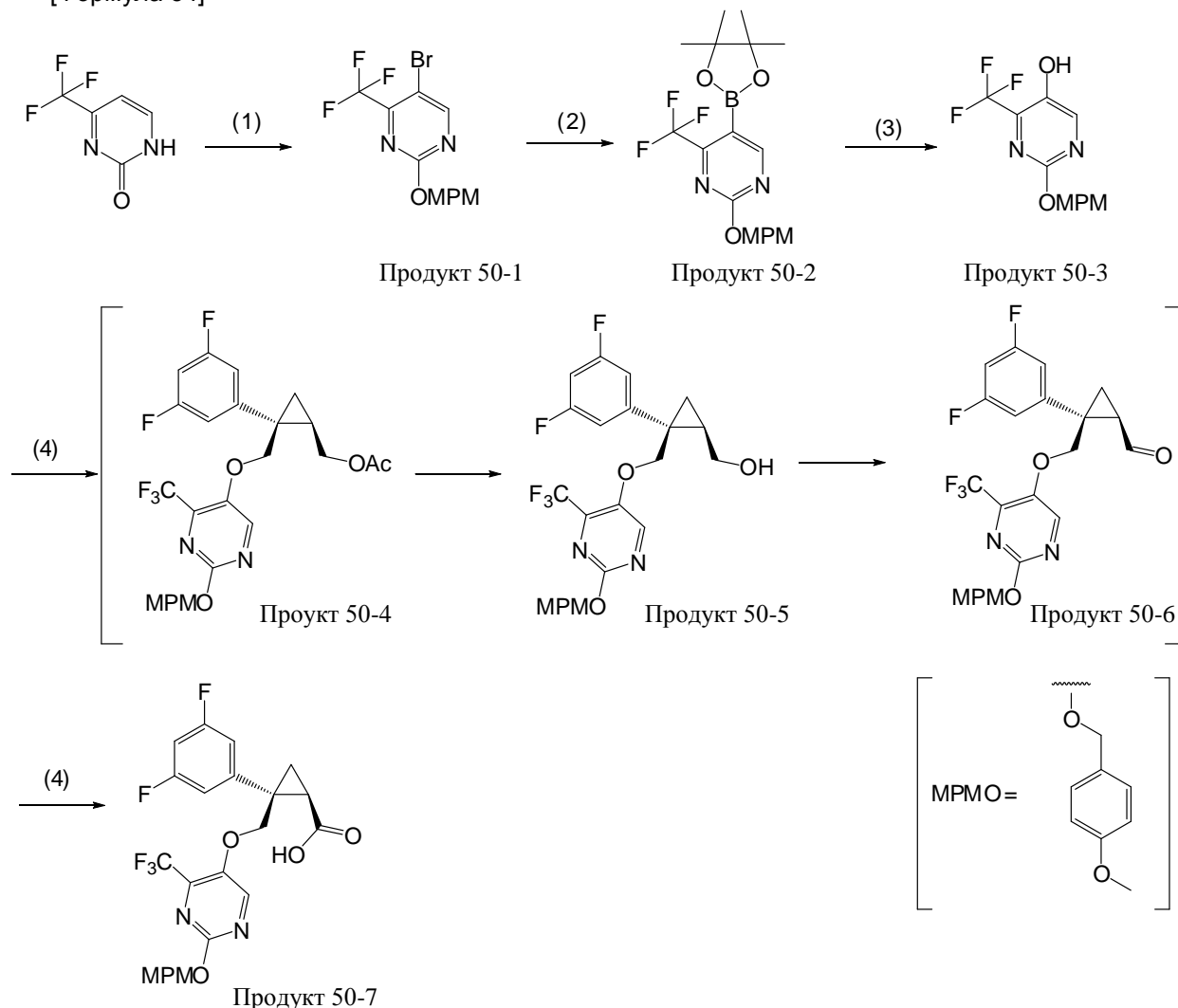
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,00 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,24-1,30 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,55-3,61 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 1H), 4,12 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

[0214]

Приклад одержання 50

Синтез (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[2-(4-метоксибензилокси)-4-(трифторметилпіримідин-5-іл)оксиметил]циклопропанкарбонової кислоти (Продукт 50-7)  
[Формула 54]

5



[0215]

1) 5-Бром-2-(4-метоксибензилокси)-4-трифторметилпіримідин (Продукт 50-1)

10

Ацетат калію (15,3 г) додавали до розчину (50 мл) в оцтовій кислоті 4-(трифторметил)піримідин-2(1H)-ону (CAS №104048-92-2; 8,4 г) та після цього додавали по краплинах бром (2,6 мл) до розчину при 40°C. Одержану суміш перемішували при 70°C протягом 1,5 години. Після цього реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та потім додавали воду та етилацетат до залишку для здійснення розділення рідини та екстракції. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Оксихлорид фосфору (40 мл) додавали до одержаного залишку та одержану таким чином суміш потім перемішували протягом 1,5 години при нагріванні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та оксихлорид фосфору потім відганяли. Після цього додавали до залишку лід та здійснювали розділення рідини та екстракцію гексаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім фільтрували. Одержаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищений продукт.

15

20

25

Гідрид натрію (60% масляна дисперсія: 2,05 г) додавали до THF-розчину (150 мл) 4-метоксибензилового спирту (7,07 г) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. THF-розчин одержаного раніше неочищеного продукту додавали по краплинах до реакційної суміші та одержану суміш потім перемішували протягом ночі. Після цього насичений водний розчин хлориду амонію додавали до реакційної суміші з наступним швидким охолодженням. THF відганяли при зниженому тиску та здійснювали

розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1 - 3:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (12,5 г).

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 3,81 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,87-6,90 (m, 2H), 7,43 (brbrd,  $J=7,6$  Гц, 2H), 8,76 (s, 1H).

[0216]

(2) 2-(4-Метоксибензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4-трифторметилпіримідин (Продукт 50-2)

10 Ацетат калію (9,3 г) та біс(пінаcolato)дибор (9,63 г) додавали до 1,4-діоксанового розчину (130 мл) сполуки Продукту 50-1 (11,5 г) та потім проводили деаерацію та заміщення азотом в одержаному розчині. Після цього 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладій(II) додавали до реакційного розчину та одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 110°C протягом 6 годин. Після цього реакційну суміш помірно концентрували при зниженому тиску та відганяли 1,4-діоксан. Потім етилацетат додавали в одержаний продукт та потім реакційний розчин фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім очищали одержаний залишок за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-1:2) з тим, щоб одержати титульну сполуку (8,0 г).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+=433$ .

20 [0217]

(3) 2-(4-Метоксибензилокси)-4-трифторметилпіримідин-5-ол (Продукт 50-3)

30% водний пероксид водню (502 мкл) та 2 N водний розчин гідроксиду натрію (2,44 мл) додавали до THF-розчину (20 мл) сполуки Продукту 50-2 (2 г) при охолодженні на льоду та одержану суміш потім перемішували протягом 15 хвилин. Після цього реакційний розчин додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього 1 N водний розчин соляної кислоти додавали до реакційної суміші та доводили рН змішанного розчину до приблизно рН 5. Проводили розділення рідини та екстракцію діетиловим ефіром у реакційному розчині. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (980 мг).

MS  $[\text{M}+\text{Na}]^+=323$ .

[0218]

(4) (1R,2S)-2-(3,5-Дифторфеніл)-2-[2-(4-метоксибензилокси)]-4-(трифторметилпіримідин-5-іл)оксиметилциклопропанкарбонова кислота (Продукт 50-7)

35 Титульну сполуку одержували зі сполуки Продукту 49 та сполуки Продукту 50-3 згідно зі способами з прикладу одержання 13-(4) - 13-(7).

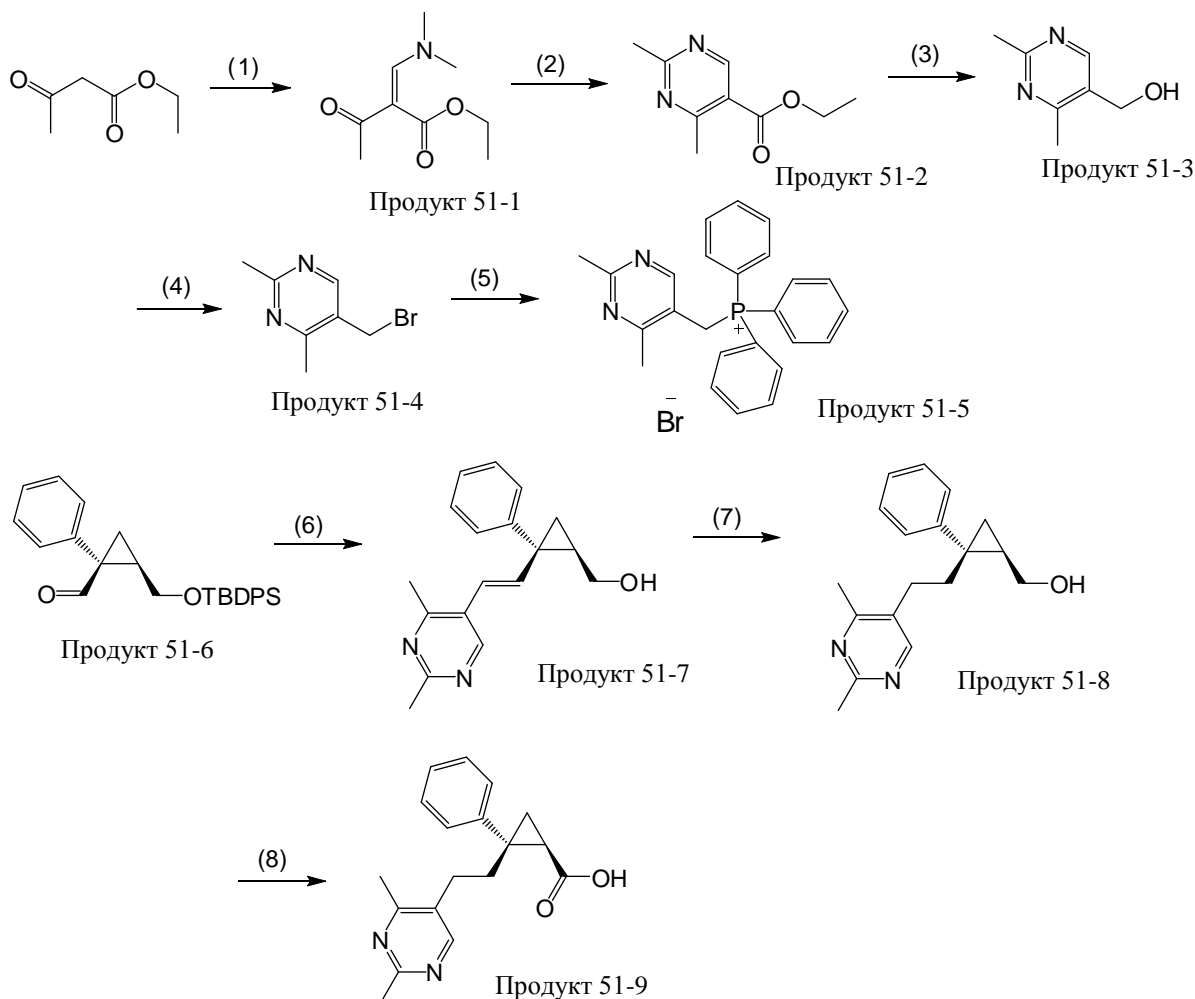
MS  $[\text{M}+\text{Na}]^+=533$ .

[0219]

Приклад одержання 51

40 Синтез (1R,2S)-2-[2-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)етил]-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (Продукт 51-9)

[Формула 55]



[0220]

(1) Етил-2-[(диметиламіно)метилєн]-3-оксобутаноат (Продукт 51-1)

5 N,N-диметилформаміддиметилацеталь (80,4 мл) додавали по краплинах до етилацетоацетату (63 г) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім проводили азеотропну перегонку з толуолом три рази з тим, щоб одержати неочищену титильну сполуку (89 г).

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,33 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,07 (brs, 6H), 4,23 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,68 (s, 1H).

[0221]

(2) Етил-2,4-диметилпіримідин-5-карбоксилат (Продукт 51-2)

15 Сполуку Продукту 51-1 (10 г), гідрохлорид ацетамідину (5,11 г) та етоксид натрію (3,67 г) розчиняли в етанолі (100 мл) та одержану суміш потім перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом 5 годин. Після цього температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури та потім концентрували реакційний розчин при зниженому тиску. Воду додавали до залишку та потім екстрагували одержану суміш етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над сульфатом магнію з наступним концентруванням під вакуумом з тим, щоб одержати неочищену титильну сполуку (8,76 г).

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,41 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,40 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 9,05 (s, 1H).

[0222]

(3) (2,4-Диметилпіримідин-5-іл)метанол (Продукт 51-3)

25 THF-розчин (30 мл) сполуки Продукту 51-2 (8,76 г) додавали по краплинах до суспензії (50 мл) в THF алюмогідриду літію (1,84 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього, поки реакційний розчин перемішували при охолодженні на льоду, 27% водний розчин аміаку та целіт послідовно додавали до нього та одержану суміш потім перемішували протягом 30 хвилин. Після цього сульфат магнію додавали до реакційного розчину з наступним фільтруванням.

Фільтрат потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат (9:1-3:2) до етилацетат:метанолу (9:1)) з тим, щоб одержати титульну сполуку (670 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,52 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 8,50 (s, 1H).

[0223]

(4) 5-Бромметил-2,4-диметилпіримідин (Продукт 51-4)

Трибромід фосфору (0,912 мл) додавали до розчину в толуолі та дихлорметані (10 мл - 5 мл) сполуки Продукту 51-3 (670 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього додавали лід до реакційного розчину при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду, та потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію до реакційного розчину. Одержану суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та сушили над сульфатом магнію з наступним концентруванням під вакуумом з тим, щоб одержати неочищену титульну сполуку (354 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,58 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 8,48 (s, 1H).

[0224]

(5) Бромід [(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метил]трифенілфосфонію (Продукт 51-5)

Трифенілфосфін (462 мг) додавали до толуольного розчину (15 мл) сполуки Продукту 51-4 (354 мг) та одержану суміш потім перемішували при 140°C протягом 5 годин. Температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури та осаджену тверду речовину потім збирали за допомогою фільтрування з наступним промиванням трет-бутилметиловим ефіром з тим, щоб одержати титульну сполуку (610 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,87 (d, J=1,2 Гц, 3H), 2,62 (d, J=1,6 Гц, 3H), 5,68 (d, J=14,4 Гц, 2H), 7,64-7,75 (m, 6H), 7,77-7,88 (m, 9H), 8,36 (d, J=2,4 Гц, 1H).

[0225]

(6) (1R,2S)-2-[(E,Z)-2-(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)вініл]-2-фенілциклопропілметанол (Продукт 51-7)

До THF-розчину (7 мл) сполуки Продукту 51-5 (610 мг) додавали н-бутиллітій (2,64 М розчин у н-гексані: 0,5 мл) при перемішуванні при -78°C. Одержану суміш перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 30 хвилин. Після цього THF-розчин (4 мл) (1S,2R)-2-(трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-фенілциклопропанкарбальдегіду (Продукт 51-6, 602 мг), який одержали зі сполуки Продукту 13-3 згідно зі способом з прикладу одержання 53-(1), додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували при 0°C протягом 4 годин. Після цього додавали воду та невелику кількість оцтової кислоти до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над сульфатом магнію з наступним концентруванням під вакуумом. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-4:1). Одержану сполуку розчиняли в THF (10 мл) та потім додавали фторид тетрабутиламонію (1 М розчин THF: 2,64 мл) в одержаний розчин. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат (9:1-0:1) до етилацетат:метанолу (19:1)) з тим, щоб одержати титульну сполуку (113 мг).

MS [M+H]<sup>+</sup>=281.

[0226]

(7) (1R,2S)-2-[2-(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)етил]-2-фенілциклопропілметанол (Продукт 51-8)

10% Паладій на вугіллі (вміст води: 50%, 100 мг) додавали до етилацетатного розчину (20 мл) сполуки Продукту 51-7 (113 мг) та потім проводили каталітичне відновлення воднем одержаного розчину при кімнатній температурі при нормальному тиску протягом 30 хвилин. Після цього реакційний розчин фільтрували через целіт та потім концентрували фільтрат при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищену титульну сполуку (80 мг).

MS [M+H]<sup>+</sup>=283.

[0227]

(8) (1R,2S)-2-[2-(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)етил]-2-фенілциклопропанкарбонова кислота (Продукт 51-9)

Титульну сполуку синтезували зі сполуки Продукту 51-8 згідно зі способом з прикладів одержання 13-(6) та 13-(7).

MS [M+H]<sup>+</sup>=297.

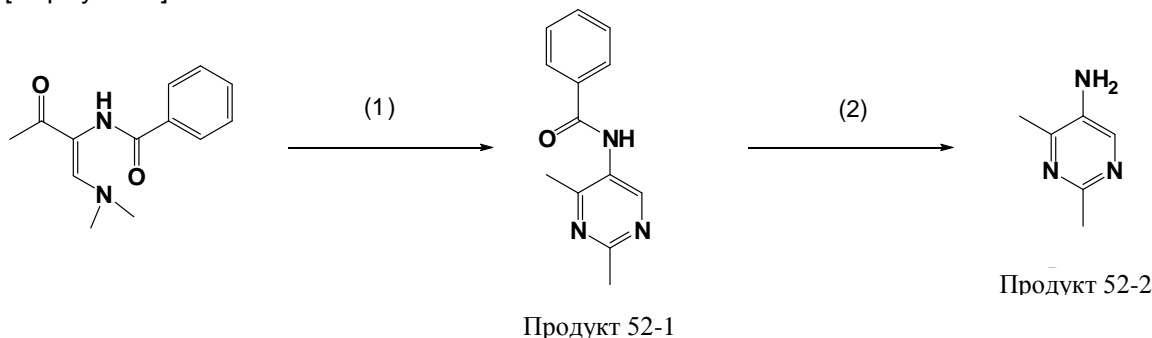
[0228]

Приклад одержання 52

Синтез 2,4-диметилпіримідин-5-аміну (Продукт 52-2)

5 Вихідну речовину синтезували згідно зі способом, описаним в Heterocycles, 57(11), 2045-2064, 2002.

[Формула 56]



[0229]

(1) N-(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)бензамід (Продукт 52-1)

10 Гідрохлорид ацетамідину (8,31 г) та карбонат калію (6,06 г) додавали до етанольного розчину (55,6 мл) N-((1Z)-1-[(диметиламіно)метиле́н]-2-оксопропіл)бензаміду (6,8 г) та температуру одержаної суміші потім підвищували до 70°C з наступним перемішуванням протягом 15 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=4:1-0:10) з тим, щоб одержати титульну сполуку (4,1 г).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,53 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 7,44-7,64 (m, 3H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,01 (s, 1H).

[0230]

(2) 2,4-Диметилпіримідин-5-амін (Продукт 52-2)

20 Сполука Продукту 52-1(4,0 г) розчиняли в етанолі (20 мл)-2 N водному розчині гідроксиду натрію (20 мл) та одержаний розчин потім перемішували при 70°C протягом 1 доби. Після цього реакційний розчин екстрагували етилацетатом та хлороформом та потім сушили органічний шар над сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Органічний шар концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,63 г).

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,38 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,52 (brs, 2H), 8,01 (s, 1H).

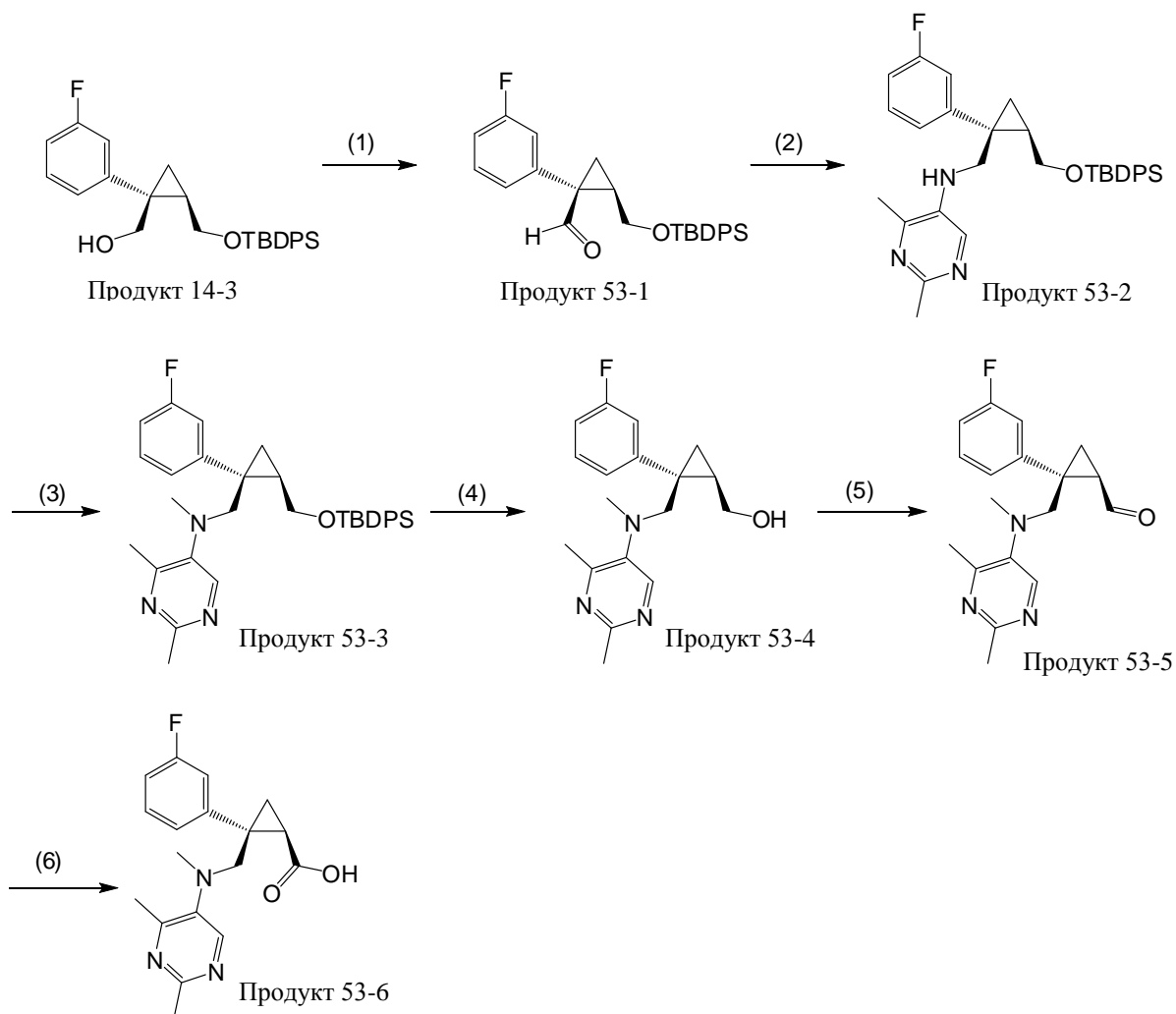
[0231]

Приклад одержання 53

Синтез

30 (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)(метил)аміно]метил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (Продукт 53-6)

[Формула 57]



[0232]

(1) (1R,2S)-2-(Трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-(3-фторфеніл)циклопропанкарбальдегід (Продукт 53-1)

- 5 Дихлорметановий розчин (50 мл) оксалілхлориду (1,26 мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  та потім додавали по краплинах дихлорметановий розчин (10 мл) диметилсульфоксиду (2,04 мл) до реакційного розчину. Через п'ятнадцять хвилин додавали по краплинах дихлорметановий розчин (12 мл) сполуки Продукту 14-3 (3,0 г) до реакційного розчину при  $-78^{\circ}\text{C}$  та одержану суміш потім перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 60 хвилин.
- 10 Після цього до реакційного розчину додавали триетиламін (8,03 мл) та температуру одержаної суміші потім підвищували до  $0^{\circ}\text{C}$  з наступним перемішуванням протягом 2 годин. Після цього додавали насичений водний розчин хлориду амонію до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=10:0 - 4:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (3,7 г).
- 15

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон):  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,07 (s, 9H), 1,53 (dd,  $J=8,2, 4,8$  Гц, 1H), 1,76 (dd,  $J=7,2, 5,2$  Гц, 1H), 1,90-2,10 (m, 1H), 3,68 (dd,  $J=12,4, 9,6$  Гц, 1H), 4,08 (dd,  $J=11,6, 9,6$  Гц, 1H), 6,98-7,16 (m, 3H), 7,46-7,63 (m, 7H), 7,64-7,73 (m, 4H), 9,59 (s, 1H).

[0233]

(2) N-[(1S,2R)-2-(Трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-(3-фторфеніл)циклопропілметил]-2,4-диметилпіримідин-5-амін (Продукт 53-2)

- 25 Оцтову кислоту (1,5 мл) додавали до хлороформного розчину (60 мл) сполуки Продукту 53-1 (3,7 г) та сполуки Продукту 52-2 (1,37 г) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього триацетоксиборгідрид натрію (5,44 г) додавали до

реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 15 годин. Після цього додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний екстракт сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-0:10) з тим, щоб одержати титульну сполуку (4,26 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,75 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 3,50 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=11,6, 10,0 Гц, 1H), 4,16 (dd, J=11,6, 6,0 Гц, 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).

[0234]

(3) N-{{(1S,2R)-2-(Трет-бутилдифенілсилілоксиметил)-1-(3-фторфеніл)циклопропілметил}-N,2,4-триметилпіримідин-5-амін (Продукт 53-3)

Формальдегід (1,59 мл) та триацетоксиборгідрид натрію (3,71 г) додавали до ацетонітрильного розчину (30 мл) сполуки Продукту 53-2 (4,62 г) та одержану суміш потім перемішували протягом 1 години. Після цього формальдегід (1,59 мл) та триацетоксиборгідрид натрію (3,71 г) додатково додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 30 хвилин. Після цього додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію до реакційного розчину та одержану суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний у результаті екстракт сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-0:10) з тим, щоб одержати титульну сполуку (4,26 г).

MS [M+H]<sup>+</sup>=555.

[0235]

(4) (1R,2S)-2-{{(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)(метил)аміно]метил}-2-(3-фторфеніл)циклопропіл]метанол (Продукт 53-4)

Фторид тетрабутиламонію (1 М розчин THF: 17,5 мл) додавали по краплинах до THF-розчину (30 мл) сполуки Продукту 53-3 (3,23 г) при кімнатній температурі та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Після цього концентрували реакційний розчин при зниженому тиску залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:1-0:10) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,84 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,80 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,18 (dd, J=9,2, 5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 3,47 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,60 (dd, J=11,6, 9,2 Гц, 1H), 4,03 (dd, J=11,6, 9,2 Гц, 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).

[0236]

(5) [(1R,2S)-2-{{(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)(метил)аміно]метил}-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбальдегід (Продукт 53-5)

Дихлорметановий розчин (40 мл) оксалілхлориду (343 мкл) охолоджували до -78°C та потім додавали по краплинах до нього дихлорметановий розчин (10 мл) диметилсульфоксиду (560 мкл). Через тридцять хвилин додавали по краплинах дихлорметановий розчин (9,6 мл) сполуки Продукту 53-4 (620 мг) до реакційного розчину при -78°C та одержану суміш потім перемішували при тій самій температурі, як описано вище, протягом 30 хвилин. Після цього триетиламін (8,03 мл) додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували протягом 30 хвилин. Після цього температуру реакційного розчину підвищували до 0°C та реакційний розчин потім перемішували протягом 2 годин. Після цього додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=2:3-0:10) з тим, щоб одержати титульну сполуку (617 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,60-1,67 (m, 1H), 1,78 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,262,32 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,42 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,53 (d, J=14,0 Гц, 1H), 6,91-7,06 (m, 3H), 7,21-7,27 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,74 (d, J=4,0 Гц, 1H).

[0237]

(6) (1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)(метил)аміно]метил-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонова кислота (Продукт 53-6)

2-Метил-2-бутен (1,08 мл), безводний дигідрофосфат натрію (731 мг) та хлорит натрію (367 мг) додавали до водно-ацетонного розчину (10 мл) сполуки Продукту 53-5 (617 мг) при кімнатній температурі та одержану суміш потім перемішували протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин екстрагували етилацетатом та органічний шар потім промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім очищали залишок за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:4 до етилацетат:метанолу=4:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (632 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 1H), 3,64 (d, J=12,8 Гц, 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).

[0238]

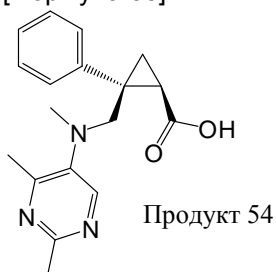
Приклад одержання 54

Синтез

(1R,2S)-2-[(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)(метил)аміно]метил-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти (Продукт 54)

Титульну сполуку синтезували таким же чином, як в прикладі одержання 53.

[Формула 58]



[0239]

MS [M+H]<sup>+</sup>=312

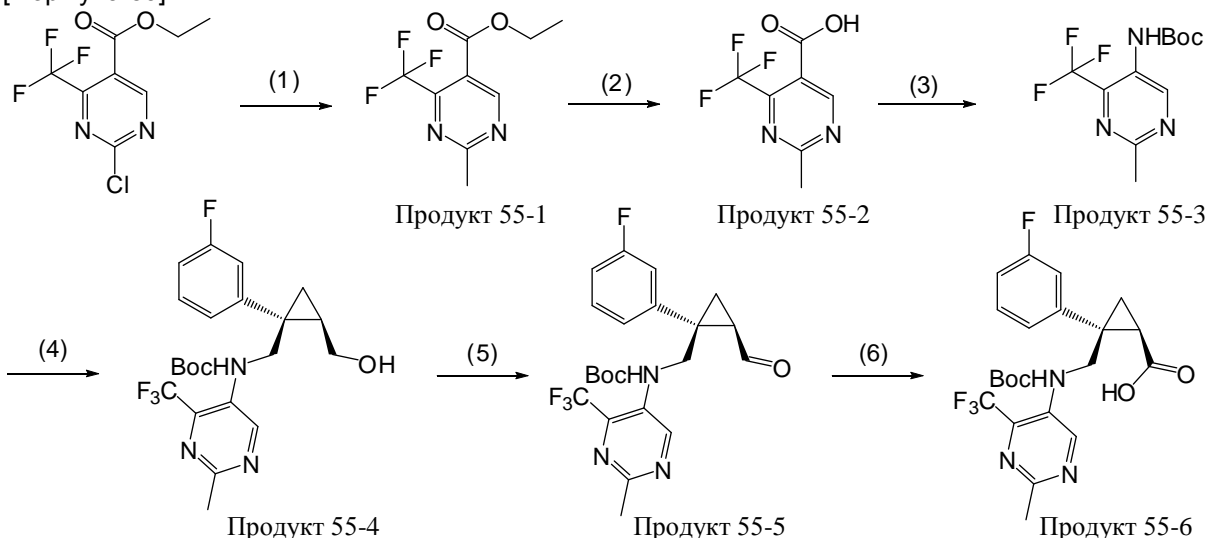
[0240]

Приклад одержання 55

Синтез

(1S,2R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)(2-метил-4-трифторметилпіримідин-5-іл)аміно]метил-2-(3-фторфеніл)циклопентанкарбонової кислоти (Продукт 55-6)

[Формула 59]



[0241]

(1) Етил-2-метил-4-трифторметилпіримідинкарбоксилат (Продукт 55-1)

Етил-2-хлор-4-(трифторметил)піримідин-5-карбоксилат (9,7 г) розчиняли в THF (100 мл) та після цього в одержаний розчин додавали триметилалюміній (38,1 мл, 2 М) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0). Одержану суміш перемішували при 70°C протягом ночі. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали по краплинах

насичений водний розчин хлориду амонію та 5 N водний розчин соляної кислоти до реакційного розчину при охолодженні на льоду. Після цього додавали воду до реакційного розчину в момент часу, коли завершувалось піноутворення, та розділення рідини та екстракцію здійснювали етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та розчинник потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-2:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (8,1 г).

MS  $[M+H]^+ = 235$ .

[0242]

(2) 2-Метил-4-трифторметилпіримідин-5-карбоксилат (Продукт 55-2)

2 N водний розчин гідроксиду натрію (26 мл) додавали до розчину в THF-етанолі (80 мл - 20 мл) сполуки Продукту 55-1 (8,1 г) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього завершення реакції підтверджували за допомогою LC-MS та потім додавали 1 N водний розчин соляної кислоти до реакційного розчину для його нейтралізації. Потім реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім відганяли THF та етанол. 2 N водний розчин соляної кислоти додавали до залишку для доведення його значення pH до pH 2-3 та здійснювали розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію. Розчинник концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищену титульну сполуку (6,2 г).

MS  $[M+H]^+ = 207$ .

[0243]

(3) Трет-бутил(2-метил-4-трифторметилпіримідин-5-іл)карбамат (Продукт 55-3)

Триетиламін (10,3 мл) та дифенілфосфорилазид (9,55 мл) додавали до розчину в толуолі-трет-бутанолі (50 мл - 50 мл) сполуки Продукту 55-2 (6,2 г). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом ночі. Після цього реакційну суміш охолоджували та воду потім додавали до неї з наступним концентруванням під вакуумом. Насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до залишку та здійснювали розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-3:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (8,0 г).

MS  $[M+H]^+ = 278$ .

[0244]

(4) Трет-бутил{[(1S,2R)-1-(3-фторфеніл)-2-гідроксиметилциклопропіл]метил}(2-метил-4-трифторметилпіримідин-5-іл)карбамат (Продукт 55-4)

Триетиламін (322 мкл) та метансульфонілхлорид (171 мкл) додавали до дихлорметанового розчину (6,0 мл) сполуки Продукту 49 (500 мг) при охолодженні на льоду та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього воду додавали до реакційної суміші та здійснювали розділення рідини та екстракцію дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищений продукт. Після цього додавали карбонат цезію та сполуку Продукту 55-3 (699 мг) до ацетонітрильного розчину (10 мл) неочищеного продукту та одержану суміш потім перемішували при 80°C протягом ночі. Після цього реакційну суміш охолоджували та потім до неї додавали воду. Потім здійснювали розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (5 мл) та потім додавали 1 N водний розчин гідроксиду натрію (1,26 мл) до розчину з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього воду додавали до реакційної суміші та здійснювали розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (200 мг).

MS  $[M+Na]^+ = 478$ .

[0245]

(5) Трет-бутил{[(1S,2R)-1-(3-фторфеніл)-2-формілциклопропіл]метил}(2-метил-4-трифторметилпіримідин-5-іл)карбамат (Продукт 55-5)

Реактив Десса-Мартіна додавали до дихлорметанового розчину (5 мл) сполуки Продукту 55-4 (200 мг) при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували протягом 1 години та потім до реакційної суміші додавали змішаний розчин водного розчину бікарбонату натрію та водного розчину сульфату натрію. Одержану суміш перемішували доти, доки вона не ставала прозорою. Реакційну суміш піддавали розділенню рідини та екстракції дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при

зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=4:1-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (180 мг).

MS  $[M+Na]^+=476$ .

[0246]

5 (6) (1S,2R)-2-[(Трет-бутоксикарбоніл)(2-метил-4-трифторметилпіримідин-5-іл)аміно]метил-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбонова кислота (Продукт 55-6)

2-Метил-2-бутен (210 мкл), дигідрофосфат натрію (57,2 мг) та хлорит натрію (53,9 мг) додавали до ацетонно-водного змішаного розчинника (4 мл - 2 мл) сполуки Продукту 55-5 (180 мг). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього додавали воду до реакційного розчину та здійснювали розділення рідини та екстракцію дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищений продукт титульного сполуку (186 мг).

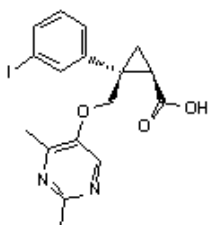
MS  $[M+Na]^+=492$ .

[0247]

15 Сполуку з прикладу одержання 56 (Продукт 56) одержували згідно зі способом з прикладу одержання 13. Проте спирт, що відповідає Продукту 13-5, синтезували з діолу, що відповідає Продукту 13-2, згідно зі способом з прикладу одержання 49.

[0248]

[Таблиця 8]

Приклад одержання	Структурна формула	ЯМР (400МГц, $CDCl_3$ ) та/або MS
Продукт 56		$^1H$ -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 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 Гц, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,89 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H) MS $[M+H]^+=425$

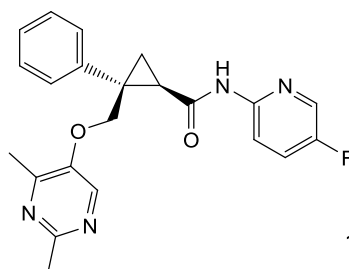
[0249]

Приклад 1

Синтез

25 (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (1)

[Формула 60]



1

[0250]

30 Карбонову кислоту Продукту 13-7 (639 мг) розчиняли в дихлорметані (10 мл) та після цього додавали до розчину оксалілхлорид (367 мкл) та DMF (каталітичну кількість). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного хлорангідриду. Потім діізопропілетиламін (848 мкл) додавали до THF-розчину (10,0 мл) 2-аміно-5-фторпіридину (360 мг) та температуру одержаної суміші потім підвищували до 60°C. THF-розчин (5,0 мл) неочищеного хлорангідриду додавали по краплинах до реакційного розчину та одержану суміш потім перемішували при тій самій температурі, як описано вище, протягом 1 години. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та потім її перемішували протягом 1 години. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім

розподіляли його в етилацетаті та воді, щоб відділити органічний шар. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім концентрували фільтрат при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-3:2). Потім діетиловий ефір додавали до одержаного продукту інтересу. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та потім сушили з тим, щоб одержати титульну сполуку (418 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,60-1,64 (m, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (brt, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,26-7,47 (m, 6H), 7,96 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 8,33 (brs, 1H).

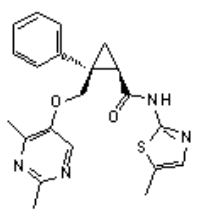
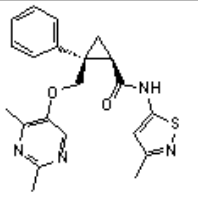
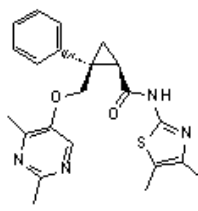
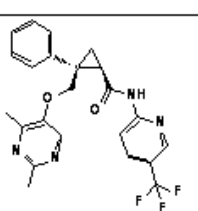
MS [M+H]<sup>+</sup>=393.

[0251]

\* Сполуки з прикладів 2-45 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 13-7 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 1.

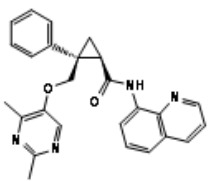
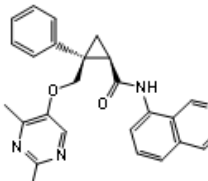
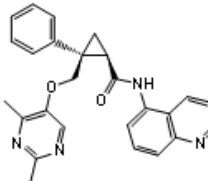
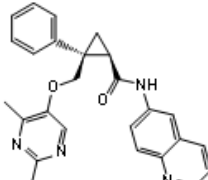
[0252]

[Таблиця 9]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
2		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,78 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, J=5,6 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (brt, 1H), 2,57 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,46 (brs, 1H), 7,32 -7,41 (m, 3H), 7,44 -7,47 (m, 2H), 8,02 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =395
3		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,72 (dd, J=5,6, 8,0 Гц, J=5,6 Гц, 1H), 2,16 (dd, J=5,6, 8,0 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,43 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 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] <sup>+</sup> =395
4		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,66 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, J=5,6 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,15 (brs, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,29-7,42 (m, 5H), 7,97 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =409
5		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,67 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, J=5,6 Гц, 1H), 2,16 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,88 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,41 (brs, 1H), 8,54-8,55 (m, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =443

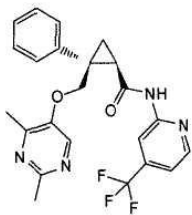
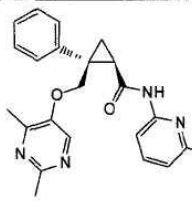
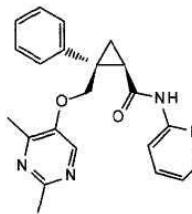
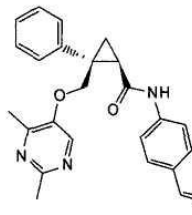
[0253]

[Таблиця 10]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
6		<sup>1</sup> H-ЯМР (δ (частин на мільйон)): 1,66 (dd, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 1,97 (dd, J=5,8, 5,0 Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,40 (dd, J= 8,2, 5,8 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,59 (d, J=9,6 Гц, 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=8,2, 1,8 Гц, 1H), 8,62 (dd, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 8,84 (dd, J=4,2, 1,8 Гц, 1H), 10,21 (brs, 1H). MS [M+Na] <sup>+</sup> =447
7		MS [M+H] <sup>+</sup> =425
8		<sup>1</sup> H-ЯМР (δ (частин на мільйон)): 1,67 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,96 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,15 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,59 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 -7,40 (m, 4H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (brs, 1H), 8,02-8,08 (m, 3H), 8,27 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,83 (dd, J=4,0, 1,8 Гц, 1H). MS [M+Na] <sup>+</sup> =447
9		MS [M+H] <sup>+</sup> =425

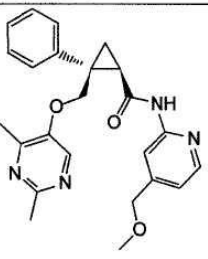

[0254]

[Таблиця 11]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
10		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,66 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,15 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,42 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 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		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 4,55 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,46-7,56 (m, 4H), 7,98-8,00 (m, 2H). MS [M+H] <sup>+</sup> =405
12		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,09 (brt, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,38 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,47 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,62 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,25 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =409
13		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,65 (t, J=6,0 Гц, 1H), 1,95 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,16 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,50 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,58 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,58 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,27 (brs, 1H), 8,45 (d, J=5,8 Гц, 1H), 9,14 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =425

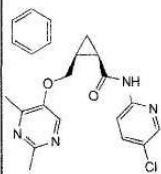
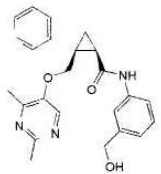
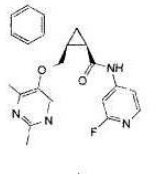
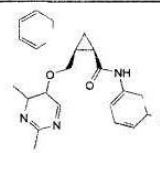
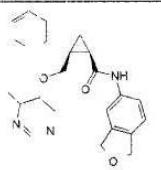
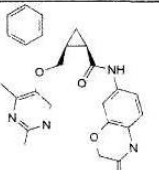
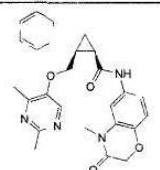
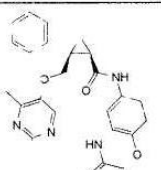
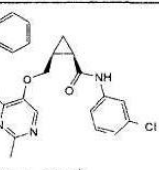
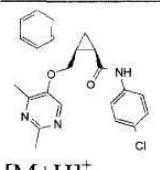
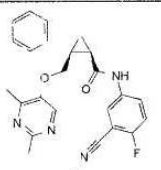
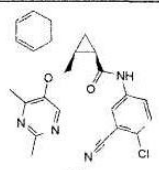

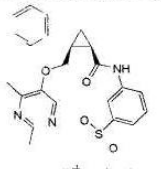

[0255]

[Таблиця 12]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
14		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 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 Гц, 1H), 8,48 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =419
15		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,64 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,15 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,56 (t, J=56,0 Гц, 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] <sup>+</sup> =425

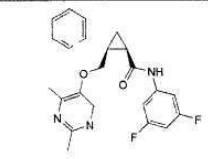
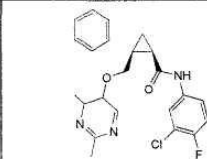
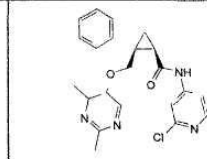
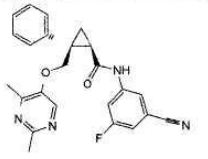
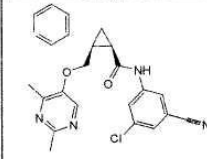
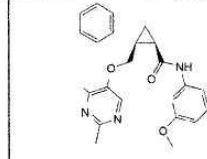
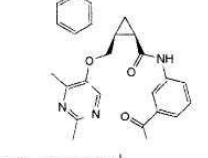
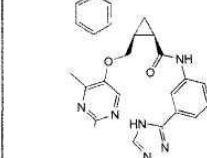
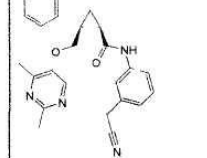
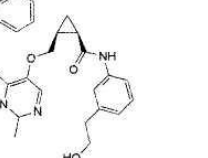
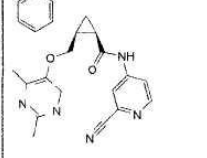
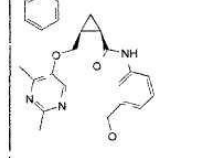
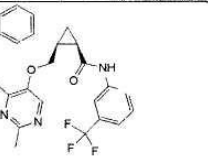
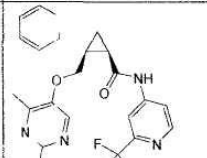
[0256]

[Таблиця 13]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
16	 MS $[M+H]^+ = 409$	17	 MS $[M+H]^+ = 404$	18	 MS $[M+H]^+ = 393$
19	 MS $[M+H]^+ = 417$	20	 MS $[M+H]^+ = 416$	21	 MS $[M+H]^+ = 459$
22	 MS $[M+H]^+ = 459$	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 $[M+H]^+ = 389$	29	 MS $[M+H]^+ = 452$	30	 MS $[M+H]^+ = 410$

[0257]

[Таблиця 14]

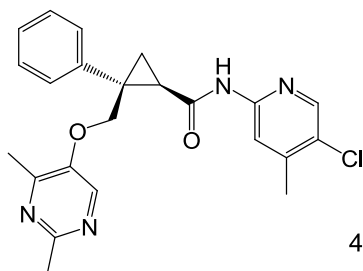
Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
31	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 410	32	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 426	33	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 409
34	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 417	35	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 433	36	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 404
37	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 416	38	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 441	39	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 413
40	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 418	41	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 400	42	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 418
43	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 442	44	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 443		

[0258]

Приклад 45

5 Синтез (1R,2S)-N-(5-хлор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[[[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (45)

[Формула 61]



[0259]

Карбонову кислоту Продукту 13-7 (500 мг) розчиняли в дихлорметані (5 мл) та потім додавали оксалілхлорид (288 мкл) та DMF (декілька краплин) до одержаного розчину. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищений хлорангідрид. Після цього N,N-діізопропілетиламін (664 мкл) додавали до 1,4-діоксанового розчину (4,5 мл) 2-аміно-5-хлор-4-метилпіридину (359 мг) та температуру одержаної суміші підвищували до 125°C. 1,4-Діоксановий розчин (3 мл) неочищеного хлорангідриду додавали по краплинах до реакційного розчину та при підтриманні температури одержану суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та реакційний розчин потім перемішували протягом 12 годин. Після цього додавали декілька краплин води до реакційного розчину з наступним концентруванням при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-сілікагелі (н-гептан:етилацетат). Одержаний продукт промивали ефіром та потім сушили з тим, щоб одержати титульну сполуку (95,5 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,54-1,68 (m, 1H), 1,90 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,20-7,50 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup>=423.

[0260]

\* Сполуки з прикладів 46-50 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 13-7 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 45. Очищення проводили за допомогою LC-MS.

[0261]

[Таблиця 15]

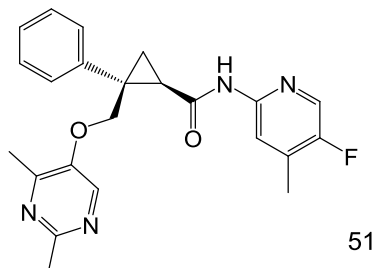
Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
46	 MS [M+H] <sup>+</sup> =400	47	 MS [M+H] <sup>+</sup> =389	48	 MS [M+H] <sup>+</sup> =406
49	 MS [M+H] <sup>+</sup> =409	50	 MS [M+H] <sup>+</sup> =405		

[0262]

Приклад 51

Синтез (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (51)

[Формула 62]



[0263]

Карбонову кислоту Продукту 13-7 (2,86 г) розчиняли в DMF (57 мл) та потім додавали 2-аміно-5-фтор-4-піколін (1,45 г) та N,N-діізопропілетиламін (2 мл) до цього розчину. Після цього НАТУ (4,38 г) додавали до змішаного розчину при охолодженні на льоду. Змішаний розчин перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього додавали 2-аміно-5-фтор-4-піколін (242 мг) до реакційного розчину та одержану суміш додатково перемішували протягом 15 годин. Після цього 2-аміно-5-фтор-4-піколін (300 мг) додавали до реакційного розчину та одержану суміш додатково перемішували протягом 24,5 годин. Далі додавали воду до реакційного розчину та потім суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (n-гептан:етилацетат). Одержаний продукт інтересу розчиняли в етилацетаті (2 мл) та гексані (24 мл) при 60°C та оставляли її протягом ночі при поступовому охолодженні одержаної суміші до кімнатної температури. Після цього осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та потім сушили з тим, щоб одержати титульну сполуку (2,4 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,56-1,66 (m, 1H), 1,90 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,24-2,30 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,20-7,54 (m, 5H), 7,90-8,04 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

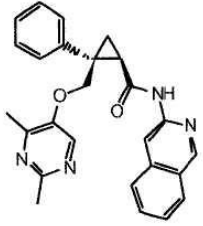
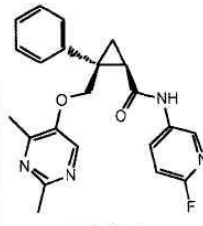
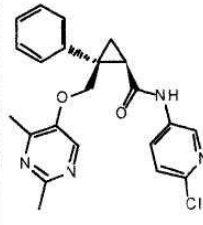
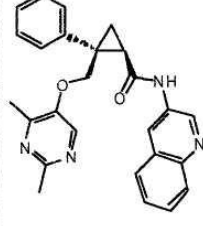
MS [M+H]<sup>+</sup>=407.

[0264]

\* Сполуки з прикладів 52-72 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 13-7 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 51.

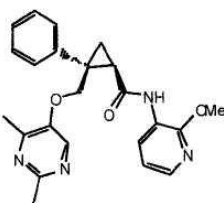
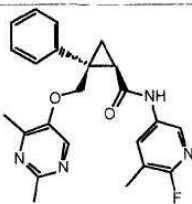
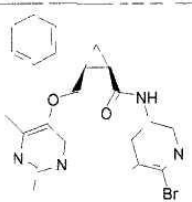
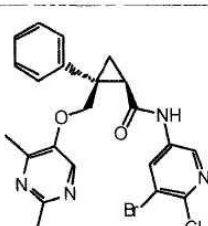
[0265]

[Таблиця 16]

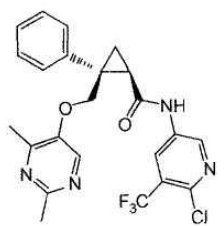
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
52		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон) 1,61 (dd, J=8,0, 4,8 Гц), 1,95 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,19 -2,25 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,25-7,70 (m, 6H), 7,62 -7,67 (m, 1H), 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		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон) 1,64 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,93 (brs, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H).
54		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон) 1,64 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,43 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,10 (dd, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 8,11 (brs, 1H), 8,34 (d, J=2,8 Гц, 1H)
55		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон) 1,67 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,96 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,19 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,58 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,47 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,53 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (brs, 1H), 8,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,75 (d, J=2,0 Гц, 1H)

[0266]

[Таблиця 17-1]

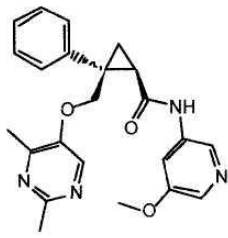
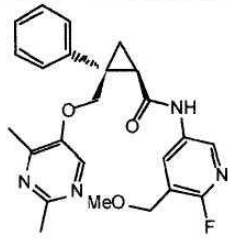
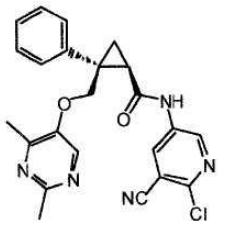
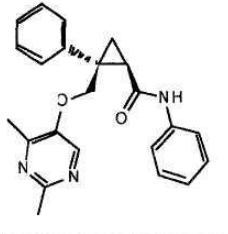
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
56		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,15 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,46 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,47 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,85 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,01 (brs, 1H), 8,43 (d, J=7,6 Гц, 1H).
57		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,65 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,74 (brs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,97-7,99 (m, 2H).
58		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,64 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,11 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,34 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,43 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,93-8,00 (m, 3H), 8,14 (d, J=2,8 Гц, 1H).
59		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,66 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (brs, 1H), 8,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,47 (d, J=2,4 Гц, 1H).

[Таблиця 17-2]

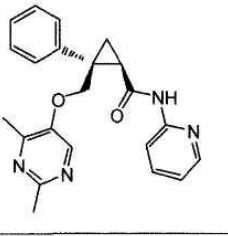
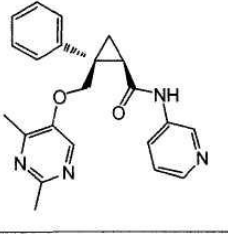
60		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,68 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,01 (brs, 1H), 8,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,8 Гц, 1H).
----	---	---

[0267]

[Таблиця 18-1]

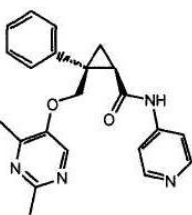
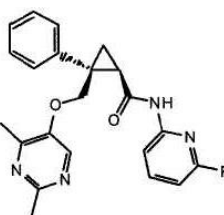
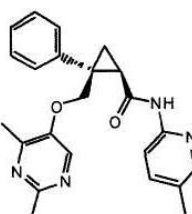

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
61		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,64 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,14 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,85 (brs, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,04-8,07 (m, 3H).
62		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,65 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,65 (brs, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,11 (dd, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,8 Гц, 1H).
63		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,70 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,94 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,11 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,45 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,93 (brs, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,55 (d, J=2,8 Гц, 1H).
64		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=5,6, 8,0 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,4 Гц, 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 [M+H] <sup>+</sup> =374

[Таблиця 18-2]

65		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,15 (brt, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,43 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 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 [M+H] <sup>+</sup> =375
66		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,14 (dd, J=5,6, 8,0 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 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 Гц, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =375.

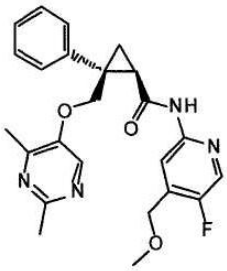
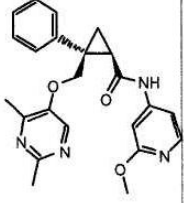
[0268]

[Таблиця 19]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
67		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62-1,65 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,11-2,15 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,27-7,45 (m, 7H), 8,00 (s, 1H), 8,46 (brs, 2H). MS [M+H] <sup>+</sup> =375
68		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,11 (brt, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,39 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=2,6, 8,0 Гц, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,74 (q, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (brd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,17-8,19 (m, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =393
69		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,11 (brt, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,4 Гц, 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 Гц, 1H), 8,27 (brs, 1H).
70		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=7,6, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,13 (brt, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J=7,2 Гц, 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 [M+H] <sup>+</sup> =389

[0269]

[Таблиця 20]

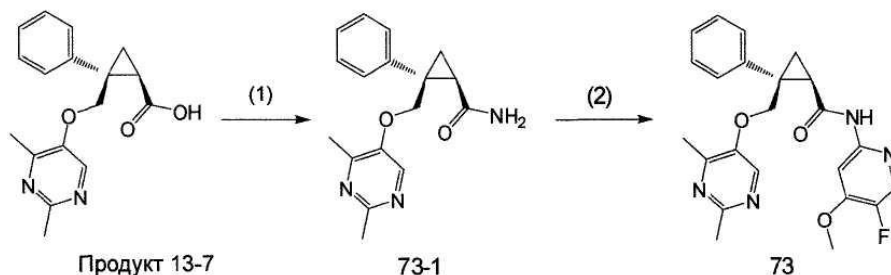
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
71		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,45-4,54 (m, 3H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,17-8,18 (m, 1H), 8,25 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =437
72		MS [M+H] <sup>+</sup> =405

[0270]

Приклад 73

Синтез (1R,2S)-2-[[[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (73)

[Формула 63]



[0271]

(1) (1R,2S)-2-([[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил])-2-фенілциклопропанкарбоксамід (73-1)

10 N,N-діізопропілетиламін додавали до DMF-розчину (15 мл) карбонової кислоти Продукту 13-7 (1,0 г), HOBt (679 мг), WSC (963 мг) та хлориду амонію (358 мг) при кімнатній температурі та одержану суміш потім перемішували протягом 7 діб. Після цього додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували.

15 Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-1:4). Одержаний неочищений продукт розчиняли в етилацетаті та н-гексан потім додавали до розчину. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та потім сушили з тим, щоб одержати сполуку 74-1 (606 мг).

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,53 (dd, J=8,4, 4,8 Гц, 1H), 1,79 (dd, J=6,0, 4,8 Гц, 1H), 1,99 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 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).

MS [M+H]<sup>+</sup>=298.

[0272]

25 (2) (1R,2S)-2-[[[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (73)

Температуру 1,4-діоксанового розчину (20 мл) сполуки 73-1 (300 мг), 2-хлор-5-фтор-4-метоксипіридину (245 мг), одержаного в прикладі одержання 9-(1), xantphos (351 мг),

трифосфату калію (429 мг) та  $\text{Pd}_2\text{DBA}_3$  (185 мг) підвищували до 95°C та потім розчин перемішували протягом 26 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=7:3 до етилацетату) та потім за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат=4:1-2:3). Одержаний неочищений продукт розчиняли в хлороформі та потім додавали до розчину н-гексан. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та потім сушили з тим, щоб одержати цільову сполуку (304 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,63 (dd,  $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 1,89 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,11 (dd,  $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,41 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,51 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,82 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (brs, 1H).

MS  $[\text{M}+\text{Na}]^+=445$ .

[0273]

\* Сполуки з прикладів 74 та 75 синтезували з аміду карбонової кислоти, одержаного в прикладі 73-(1), таким самим способом, що і в прикладі 73-(2).

[0274]

[Таблиця 21]

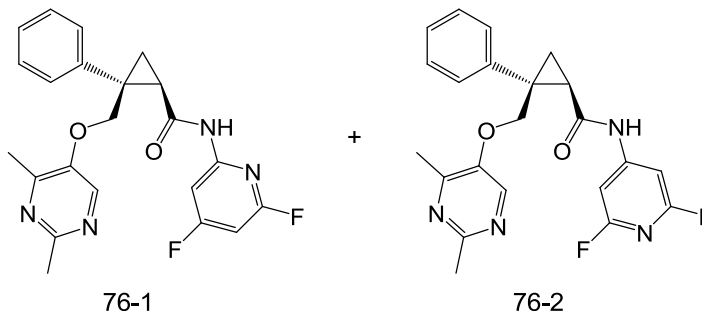
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) та/або MS
74		$^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон) 1,67 (dd, $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 1,93 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,11 (dd, $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,46 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,53 (t, $J=72,6$ Гц, 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, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=2,0$ Гц, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=441$
75		MS $[\text{M}+\text{H}]^+=406$

[0275]

Приклад 76

Синтез (1R,2S)-N-(4,6-дифторпіридин-2-іл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (76-1) та (1R,2S)-N-(2,6-дифторпіридин-4-іл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (76-2)

[Формула 64]



[0276]

Гідрид натрію (60%, 26,9 мг) додавали до NMP-розчину (5 мл) сполуки 73-1 (100 мг) та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Після цього 2,4,6-

трифторпіридин (89,4 мг) додавали до реакційного розчину. Температуру реакційного розчину підвищували до 100°C та потім його перемішували протягом 4 діб. Після цього воду додавали до реакційного розчину та одержану суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом магнію з наступним фільтруванням. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=4:1-1:9) з тим, щоб одержати титульну сполуку 76-1 (11,1 мг) та титульну сполуку 76-2 (23,4 мг).

[0277]

10

76-1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,64 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,37 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,39 (dt, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,74 (dd, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,21 (brs, 1H).

15

MS [M+H]<sup>+</sup>=411.

[0278]

76-2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,70 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,94 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,42 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 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).

20

MS [M+H]<sup>+</sup>=411.

[0279]

Приклад 77

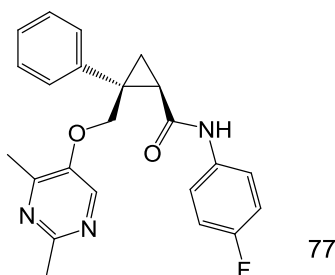
Синтез

(1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(4-фторфеніл)-2-

25

фенілциклопропанкарбоксаміду (77)

[Формула 65]



77

[0280]

30

Карбонову кислоту Продукту 13-7 (30 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (1 мл) та потім додавали 4-фторанілін (33,7 мг), N,N-діізопропілетиламін (176 мкл) та HOBt (40,9 мг) до одержаного розчину. Потім додавали до нього WSC (58,1 мг) при кімнатній температурі та одержану суміш перемішували протягом 21 години. Після цього реакційний розчин розділяли шляхом очищення за допомогою LC-MS (Waters, колонка: CAPCELL PAK, C18, ACR, S-5, внутрішній діаметр 20 мм×50 мм, AGEE01114, рухлива фаза: метанол-вода-TFA) з тим, щоб одержати титульну сполуку (10,34 мг).

35

MS [M+H]<sup>+</sup>=392.

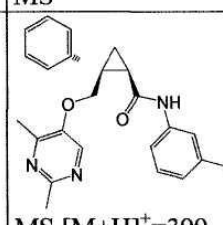
[0281]

\* Сполуки з прикладів 78-80 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 13-7 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 77. Очищення проводили за допомогою LC-MS.

40

[0282]

[Таблиця 22]

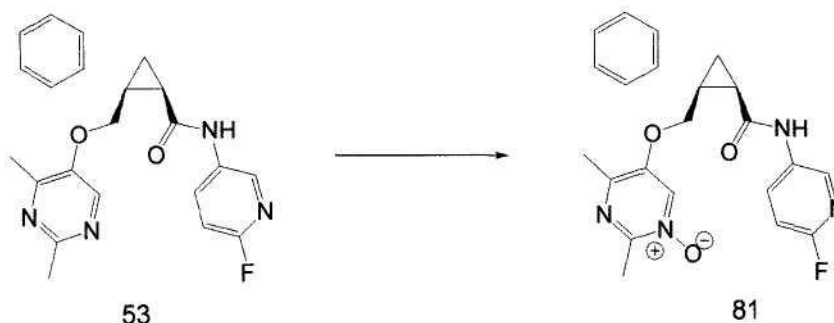
Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
78	 MS [M+H] <sup>+</sup> =392	79	 MS [M+H] <sup>+</sup> =392	80	 MS [M+H] <sup>+</sup> =399

[0283]

Приклад 81

5 Синтез (1R,2S)-2-[(2,4-диметил-1-оксопиримидин-5-іл)оксиметил]-N-(6-фторпиридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (81)

[Формула 66]



[0284]

10 Сполуку 53 (40 мг) розчиняли в дихлорметані (5 мл) та 3-хлорпероксибензойну кислоту (26,4 мг) потім додавали до розчину. Одержану суміш перемішували протягом 18 годин. Після цього додавали карбонат калію (50 мг) до реакційного розчину та одержану суміш додатково перемішували протягом 1 години. Після завершення фільтрування розчинник відганяли при зниженому тиску та залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=3:1-0:1, а потім етилацетат:метанол=8:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (25,0 мг).

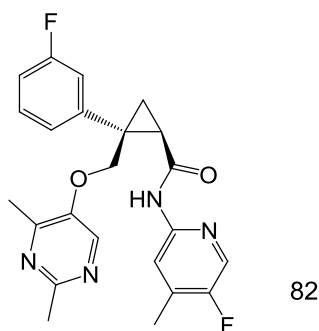
15 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,86 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,23 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,38 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,27 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,62 (brs, 1H).

[0285]

20 Приклад 82

Синтез (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (82)

[Формула 67]



25

[0286]

N,N-діізопропілетиламін (278 мкл) та HATU (604 мг) додавали в DMF-розчин (9,7 мл)

карбонової кислоти Продукту 14-6 (388 мг) та 2-аміно-5-фтор-4-піколіну (154 мг) при перемішуванні при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Після цього воду додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-2:3). Тверду речовину осаджували THF-гептаном та потім збирали фільтруванням з тим, щоб одержати титуюльну сполуку (289 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,55-1,65 (m, 1H), 1,91 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,41 (d,  $J=10,0$  Гц, 1H), 4,50 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,33 (td,  $J=8,0, 5,8$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,24 (brs, 1H).

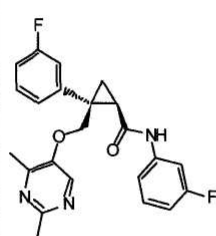
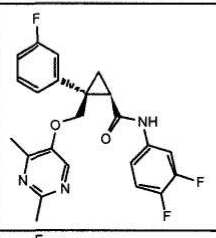
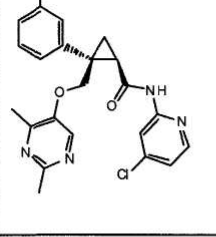
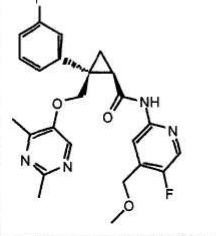
MS  $[\text{M}+\text{Na}]^+=447$ .

[0287]

\* Сполуки з прикладів 83-93 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 14-6 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 82.

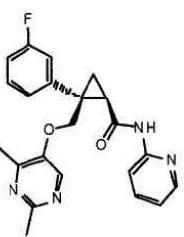
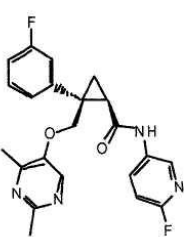
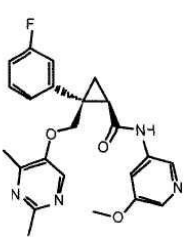
[0288]

[Таблиця 23]

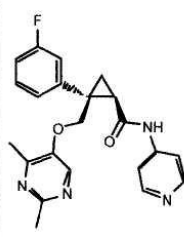
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) та/або MS
83		$^1\text{H}$ -ЯМР $\delta$ (частин на мільйон): 1,62 (dd, $J=8,0, 5,6$ Гц, 1H), 1,92 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,05 (dd, $J=8,0, 5,6$ Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,46 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,79-6,83 (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		$^1\text{H}$ -ЯМР $\delta$ (частин на мільйон): 1,63 (dd, $J=8,2, 5,6$ Гц, 1H), 1,92 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,03 (dd, $J=8,2, 5,6$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,45 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,52 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,98-7,36 (m, 6H), 7,49-7,54 (m, 2H), 8,01 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=428$
85		$^1\text{H}$ -ЯМР $\delta$ (частин на мільйон): 1,63 (dd, $J=8,0, 5,6$ Гц, 1H), 1,93 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,13 (dd, $J=8,0, 5,6$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,40 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J=9,8$ Гц, 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, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,42 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=427$
86		$^1\text{H}$ -ЯМР $\delta$ (частин на мільйон): 1,62 (dd, $J=8,0, 5,2$ Гц, 1H), 1,92 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,41 (d, $J=9,6$ Гц, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+=455$

[0289]

[Таблиця 24-1]

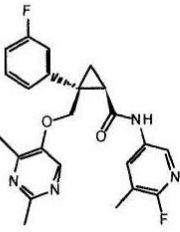
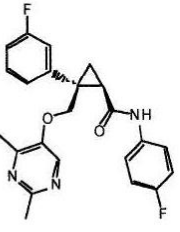
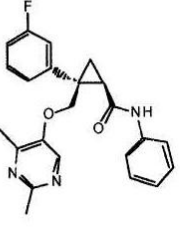
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
87		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,33 (td, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,06 (brd, J=8,4 Гц, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 8,56 (brs, 1H).
88		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,66 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,50 (dd, J=19,8, 9,4 Гц, 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] <sup>+</sup> =411
89		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=7,8, 5,4 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,14 (dd, J=8,2, 5,8 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,4 Гц, 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 Гц, 1H), 7,85 (brs, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,33 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =423

[Таблиця 24-2]

90		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,64 (dd, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 1,94 (t, J=5,8 Гц, 1H), 2,13 (dd, J=8,2, 5,8 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,44 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,52 (d, J=10,0 Гц, 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] <sup>+</sup> =393
----	---	---

[0290]

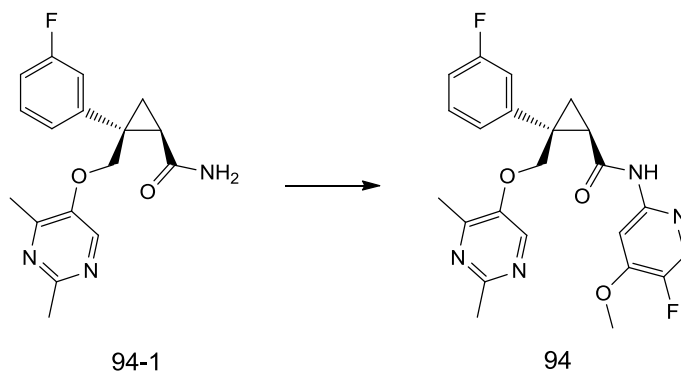
[Таблиця 25]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
91		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон) 1,63 (dd, J=8,2, 5,4 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,11 (dd, J=8,2, 5,8 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 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 Гц, 1H), 7,90-8,04 (m, 4H). MS [M+H] <sup>+</sup> =425
92		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон) 1,55-1,70 (m, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,05 (d, J=7,8, 6,2 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,94-7,04 (m, 3H), 7,17 (dt, J=10,4, 2,0 Гц, 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] <sup>+</sup> =410
93		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон) 1,55-1,69 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=8,2, 5,8 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 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 Гц, 2H), 7,56 (brs, 1H), 8,01 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =392

[0291]

Приклад 94

- Синтез (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (94)
- 5 [Формула 68]



[0292]

- Розчин карбоксаміду 94-1(150 мг), одержаного з карбонової кислоти Продукту 14-6 згідно зі способом з прикладу 73-(1), 2-хлор-5-фтор-4-метоксипіридину (Продукт 9-1; 115 мг), xantphos (165 мг), трифосфату калію (202 мг) та Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub> (87,2 мг) в 1,4-діоксані (5 мл) нагрівали до 95°C та перемішували протягом 18 годин. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі (н-гептан:етилацетат=7:3 до етилацетату) та хроматографією на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат=4:1-2:3). Одержаний неочищений продукт розчиняли в хлороформі з наступним додаванням н-гексану. Осаджену тверду речовину одержували фільтруванням та сушили з одержанням продукту титульної сполуки (82,9 мг).

- <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,6Гц, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6Гц, 1H), 4,51

(d, J=9,6Гц, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,80 (d, J=6,4Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,28 (brs, 1H).

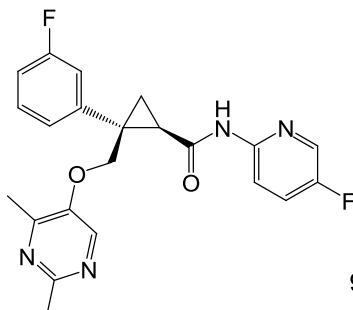
MS[M+Na]<sup>+</sup>=463.

[0293]

5 Приклад 95

Синтез (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (95)

[Формула 69]



95

10 [0294]

Карбонову кислоту Продукту 14-6 (226 мг) розчиняли в дихлорметані (10 мл) та потім додавали оксалілхлорид (122 мкл) та DMF (декілька краплин) до одержаного розчину. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищений хлорангідрид. N,N-діізопропілетиламін (283 мкл) додавали до THF-розчину (10 мл) 2-аміно-5-фторпіридину (96,1 мг) та потім підвищували температуру розчину до 60°C. THF-розчин неочищеного хлорангідриду додавали по краплинах до реакційного розчину та одержану суміш перемішували протягом 1 години при підтриманні температури. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та реакційний розчин потім перемішували протягом 1 години. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та потім розділяли між етилацетатом і водою з тим, щоб відділити органічний шар. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрат потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-сілікагелі (н-гептан:етилацетат=2:1) та потім додавали діетиловий ефір до одержаного продукту інтересу. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та потім сушили з тим, щоб одержати титульну сполуку (130 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d-DMSO) δ (частин на мільйон): 1,46-1,50 (m, 1H), 1,68 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,59-2,63 (m, 1H), 4,27 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,66 (d, J=10,4 Гц, 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 Гц, 1H), 11,20 (brs, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup>=411.

[0295]

\* Сполуки з прикладів 96-99 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 14-6 або її рацемічної форми з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 95.

[0296]

[Таблиця 26]

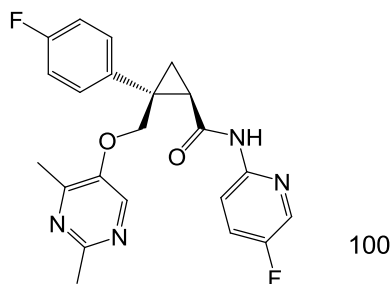
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
96		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,68 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,95 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,16 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,39 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,02 (tdd, J=8,0, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,17 (dt, J=10,0, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,34 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,48 (brs, 1H), 8,56 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H).
97		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,69 (dd, J=8,2, 5,4 Гц, 1H), 1,95 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=7,8, 5,8 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 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 Гц, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =411
98		MS [M+H] <sup>+</sup> =428
99		MS [M+H] <sup>+</sup> =393

[0297]

Приклад 100

Синтез

- 5 (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(4-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (100)  
[Формула 70]



[0298]

- 10 Карбонову кислоту Продукту 15-5 (200 мг) розчиняли в дихлорметані (10 мл) та потім додавали оксалілхлорид (108 мкл) та DMF (декілька краплин) до одержаного розчину. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищений хлорангідрид. N,N-Діізопропілетиламін (250 мкл) додавали до THF-розчину (10 мл) 2-аміно-5-фторпіридину (85 мг) та потім підіймали температуру розчину до 60°C. THF-розчин неочищеного хлорангідриду додавали по краплинах до реакційного розчину та потім перемішували одержану суміш протягом 1 години при підтриманні температурі. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та потім перемішували реакційний розчин протягом 1 години. Після цього реакційний розчин концентрували при зниженому тиску
- 15

та потім розділяли між етилацетатом та водою з тим, щоб відділити органічний шар. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат=2:1) та потім додавали діетиловий ефір в одержаний продукт інтересу.

Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрування та потім сушили з тим, щоб одержати титульну сполуку (102 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, d-DMSO) δ (частин на мільйон): 1,43-1,45 (m, 1H), 1,66 (t, J=4,4 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55-2,58 (m, 1H), 4,26 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J=10,4 Гц, 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 Гц, 1H), 11,18 (brs, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup>=411.

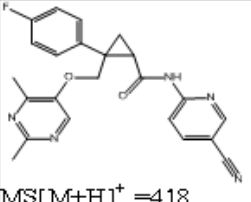
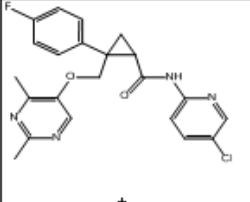
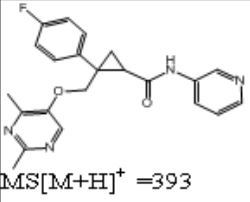
[0299]

\* Сполуки з прикладів 101-103 синтезували таким самим способом, що і в прикладі 100, із застосуванням

2-[[[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти, яку можна синтезувати із застосуванням рацемічної форми епіхлоргідрину в прикладі одержання 15. Очищення проводили за допомогою LC-MS.

[0300]

[Таблиця 27]

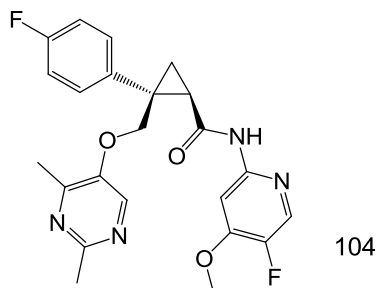
Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
101		102		103	
	MS[M+H] <sup>+</sup> =418		MS[M+H] <sup>+</sup> =427		MS[M+H] <sup>+</sup> =393

[0301]

Приклад 104

Синтез (1R,2S)-2-[[[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (104)

[Формула 71]



[0302]

Розчин

(1R,2S)-2-[[[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (150 мг), який синтезували таким самим способом, що і Продукт 73-1, 2-хлор-5-фтор-4-метоксипіридину (Продукт 9-1; 115 мг), хантphos (165 мг), трифосфату калію (202 мг) та Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub> (87,2 мг) в 1,4-діоксані (5 мл) нагрівали до 95°C та перемішували протягом 16 годин. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та очищали одержаний залишок хроматографією на силікагелі (н-гептан:етилацетат=7:3 до етилацетату). Одержаний неочищений продукт розчиняли в хлороформі з наступним додаванням н-гексану.

Осаджену тверду речовину одержували фільтруванням та сушили з одержанням продукту титульної сполуки (35,6 мг).

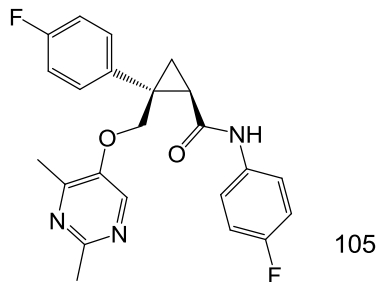
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,81 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,97-7,98 (m, 2H), 8,24 (brs, 1H).

MS[M+H]<sup>+</sup>=441.

[0303]

Приклад 105

Синтез (1R,2S)-N,2-біс(4-фторфеніл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N,2-біс(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (105)  
[Формула 72]



5

[0304]

Карбонову кислоту Продукту 15-5 (33 мг) розчиняли в DMF (2 мл) та потім додавали 4-фторанілін (15 мг), N,N-діізопропілетиламін (23,5 мкл) та HATU (51,3 мг) до розчину. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Після цього воду додавали до реакційного розчину та одержану суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-2:3) з тим, щоб одержати титульну сполуку (22,1 мг).

10

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,53-1,62 (m, 1H), 1,89 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,01 (dd, J=8,2, 5,8 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,47 (dd, J=12,4, 9,6 Гц, 2H), 6,97-7,08 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,50 (brs, 1H), 7,99 (s, 1H).

15

[0305]

\* Сполуки з прикладів 106-112 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 15-5 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 105.

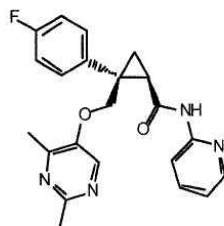
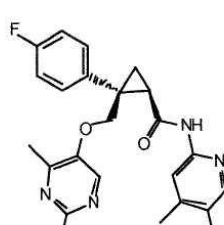
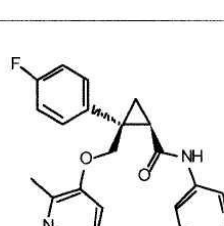
[0306]

[Таблиця 28-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
106		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58 (dd, $J=8,0, 5,2$ Гц, 1H), 1,89 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,00 (dd, $J=8,0, 6,0$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,44 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=9,6$ Гц, 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		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58 (dd, $J=8,0, 5,2$ Гц, 1H), 1,89 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,02 (dd, $J=8,6, 6,0$ Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,44 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=9,6$ Гц, 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		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,59 (dd, $J=8,0, 5,6$ Гц, 1H), 1,91 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,08 (dd, $J=8,0, 5,6$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,40 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,52 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,18 (brd, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,26 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=455$

[0307]

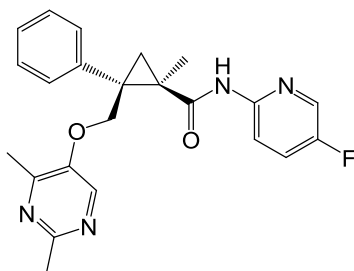
[Таблиця 28-2]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
110		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,58 (dd, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,66 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,05 (brd, J=10,4 Гц, 1H), 8,26 (dq, J=4,4, 0,8 Гц, 1H), 8,41 (brs, 1H)
111		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,58 (dd, J=7,6, 5,2 Hz, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,94 (brd, J=6,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,00 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,28 (brs, 1H)
112		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 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).

[0308]

Приклад 113

- Синтез (1R, 2R)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-1-метил-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (113)
- 5 [Формула 73]



113

[0309]

- Оксалілхлорид (22,8 мкл) додавали до дихлорметанового розчину (1,5 мл) карбонової
- 10 кислоти Продукту 20-6 (41,5 мг) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували реакційний розчин при зниженому тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані (1
- 15 мл). Потім дихлорметановий розчин (1 мл) 2-аміно-5-фторпіридину (22,3 мг) та N,N-діізопропілетиламіну (69,4 мкл) додавали до одержаного розчину при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4
- 20 годин. Після цього воду додавали до реакційного розчину та потім екстрагували одержану суміш етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (n-гептан:етилацетат) з тим, щоб одержати титульну сполуку (8,0 мг).

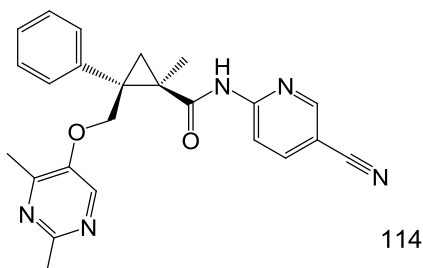
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,25 (s, 3H), 1,34 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,08 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,29 (dd, J=15,6, 9,6 Гц, 2H), 7,28-7,42 (m, 4H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,07-8,13 (m, 2H), 8,32 (brs, 1H).

[0310]

Приклад 114

Синтез (1R,2R)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-1-метил-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (114)

5 [Формула 74]



[0311]

Оксалілхлорид (24,7 мкл) додавали до дихлорметанового розчину (1,5 мл) карбонової кислоти Продукту 20-6 (45 мг) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували реакційний розчин при зниженому тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані (1,5 мл) та після цього додавали THF-розчин (1 мл) 2-аміно-5-ціанопіридину (22,3 мг) та N,N-діізопропілетиламіну (75,3 мкл) до розчину при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього воду додавали до реакційного розчину та потім екстрагували одержану суміш етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (28,2 мг).

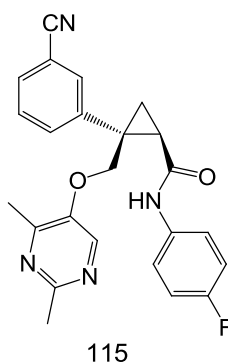
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,26 (s, 3H), 1,38 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,25 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,32 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,23 (dd, J=8,6, 1,0 Гц, 1H), 8,50 (brs, 1H), 8,53-8,56 (m, 1H).

[0312]

Приклад 115

Синтез (1R,2S)-2-(3-ціанофеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (115)

[Формула 75]



[0313]

N,N-діізопропілетиламін (28,5 мкл) та HATU (62,2 мг) додавали до DMF-розчину (1 мл) карбонової кислоти Продукту 18-4 (40 мг) та 4-фтораніліну (18,2 мг) при перемішуванні розчину при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та потім екстрагували суміш етилацетатом. Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-2:3). Потім одержаний продукт піддавали хіральному розділенню з застосуванням HPLC (колонка Daicel Chiral pak IA, н-гексан:етанол 30%) з тим, щоб одержати титульну сполуку (13,1 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,96 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,08 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 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 Гц, 1H), 7,61 (brd, J=7,6 Гц, 1H), 7,72 (brd, J=7,6 Гц, 1H), 7,84 (brd, J=8,0 Гц,

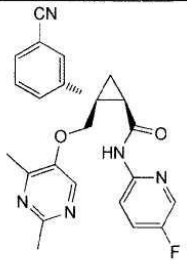

2H), 8,00 (s, 1H).

[0314]

\* Сполуки з прикладів 116 та 117 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 18-4 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 115.

5 [0315]

[Таблиця 29]

Приклад	Структурна формула	ЯМР
116		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ(частин на мільйон): 1,60-1,70 (m, 1H), 1,97 (t, J=5,5Гц, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,21(s, 3H), 2,57(s, 3H), 4,47(dd, J=17,2, 9,8Гц, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,50(t, J=7,8Гц, 1H), 7,62(dt, J=7,8, 1,6Гц, 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=3,1Гц, 1H), 8,43(brs, 1H).
117		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ(частин на мільйон): 1,60-1,70(m, 1H), 1,96(t, J=7,4Гц, 1H), 2,07-2,15(m, 1H), 2,22(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,56(s, 3H), 4,44(d, J=9,2Гц, 1H), 4,49(d, J=10,0Гц, 1H), 7,50(t, J=8,0Гц, 1H), 7,62(dt, J=8,0, 1,2Гц, 1H), 7,73(dt, J=7,6, 1,6Гц, 1H), 7,77(brs, 1H), 7,93(brd, J=4,8Гц, 1H), 7,99(s, 1H), 8,01(brs, 1H), 8,36(brs, 1H).

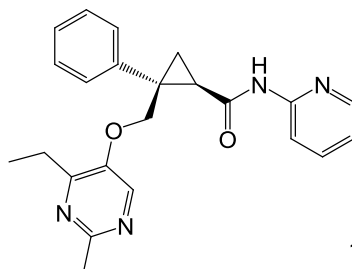
[0316]

Приклад 118

Синтез (1R,2S)-2-[[[4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-феніл-N-(піридин-2-іл) циклопропанкарбоксаміду (118)

10

[Формула 76]



118

[0317]

15 N,N-Діізопропілетиламін (21,4 мкл) та HATU (46,8 мг) додавали до DMF-розчину (0,75 мл) карбонової кислоти Продукту 19-3 (30 мг) та 2-амінопіридину (8,9 мг) при перемішуванні розчину при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та потім екстрагували суміш етилацетатом. Органічний шар концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-2:3) з тим, щоб одержати титульну

20

сполуку (32,1 мг).  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,97 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,62 (dd, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,2 Гц, 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 Гц, 1H), 8,23 (dq, J=4,8, 0,8 Гц, 1H), 8,65 (brs, 1H).

25

[0318]

\* Сполуки з прикладів 119-121 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 19-3 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 1.

[0319]

[Таблиця 30]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
119		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 0,985 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,60-1,63 (m, 1H), 1,90 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,11 (brt, 1H), 2,51-2,62 (m, 5H), 4,42 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,27-7,51 (m, 6H), 7,91 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,26 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=407$
120		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 0,97 (t, $J=8,0$ Гц, 3H), 1,67 (dd, $J=8,4$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 1,93 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,16 (dd, $J=8,0$ Гц, 5,6 Гц, 1H), 2,50-2,60 (m, 5H), 4,40 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,89 (dd, $J=2,4$ Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,53-8,55 (m, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=414$
121		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 0,99 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,63 (dd, $J=8,0$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 1,93 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,12 (brt, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,51-2,60 (m, 5H), 4,41 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,26-7,47 (m, 5H), 7,61 (dd, $J=2,8$ Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,06 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,29 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=423$

[0320]

\* Сполуки з прикладів 122-124 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 19-3 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 51.

[Таблиця 31]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
122		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 0,99 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,62 (dd, $J=7,8$ , 5,0 Гц, 1H), 1,89 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,11 (dd, $J=7,8$ , 5,8 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,50-2,65 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 4,43 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,43 -7,47 (m, 2H), 7,96 (brd, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,40 (brs, 1H).
123		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,02 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,63 (dd, $J=7,6$ , 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 2,14 (dd, $J=8,0$ , 6,0 Гц, 1H), 2,54-2,67 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,50 (dd, $J=19,2$ , 9,6 Гц, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,86 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,98-8,08 (m, 3H), 8,20 (brs, 1H).
124		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,04 (t, $J=7,8$ Гц, 3H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,89 (t, $J=5,6$ Гц, 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 Гц, 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).

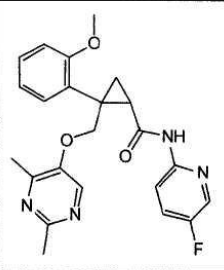
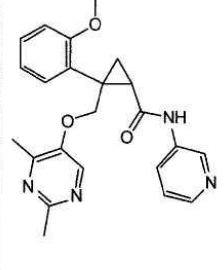
5

[0322]

\* Сполуки з прикладів 125 та 126 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 17-4 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 1.

[0323]

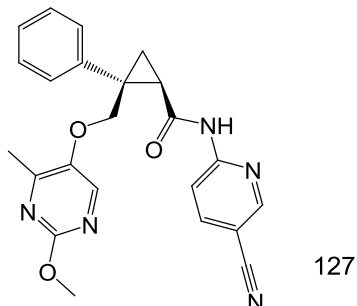
[Таблиця 32]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
125		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,47 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,83 (dd, J=6,4, 5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 6,4 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,21 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,27 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,14 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=4,4, 9,6 Гц, 1H), 8,60 (brs, 1H).
126		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,49 (dd, J= 8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,85 (dd, J=6,2, 5,6 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 6,2 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,27 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,32 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,89 (s, 1 H), 7,96 (brs, 1H), 8,24 (brd, 1H), 8,36 (dd, J=1,4, 4,6 Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,0 Гц, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =405

[0324]

Приклад 127

- 5 Синтез (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-[(2-метокси-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (127)  
[Формула 77]



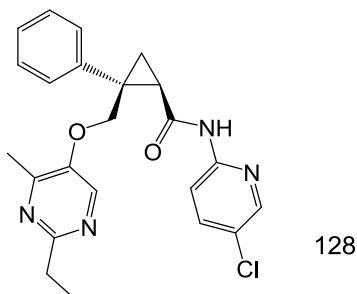
[0325]

- 10 Титульну сполуку синтезували амідуванням карбонової кислоти Продукту 21 таким самим способом, що і в прикладі 1.  
MS [M+H]<sup>+</sup>=416.

[0326]

Приклад 128

- 15 Синтез (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-[(2-етил-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (128)  
[Формула 78]



[0327]

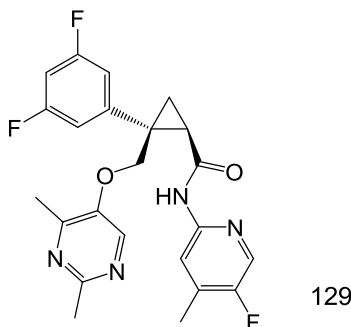
- 20 Титульну сполуку синтезували амідуванням карбонової кислоти Продукту 22 з прикладу одержання 22 таким самим способом, що і в прикладі 1.

MS [M+H]<sup>+</sup>=423.

[0328]

Приклад 129

Синтез (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (129)  
[Формула 79]



129

[0329]

2-Аміно-5-фтор-4-піколін (415 мг), НАТУ (1,71 г) та N,N-діізопропілетиламін (1,56 мл) додавали в DMF-розчин (20 мл) карбонової кислоти Продукту 16-7 (1,0 г). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Після цього додавали воду до реакційного розчину та потім екстрагували одержану суміш діетиловим ефіром. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та потім очищали залишок за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат=4:1-1:2) з тим, щоб одержати титульну сполуку (880 мг).

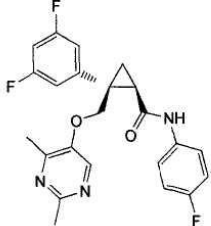
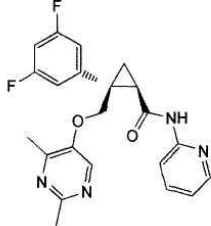
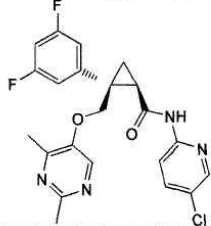
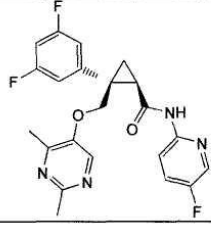
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,60-1,63 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,07 (brt, J=8,0 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,76 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,97-6,99 (brd, 2H), 7,90 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 2H), 8,27 (brs, 1H).

[0330]

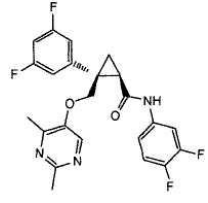
\* Сполуки з прикладів 130-138 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 16-7 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 51.

[0331]

[Таблиця 33-1]

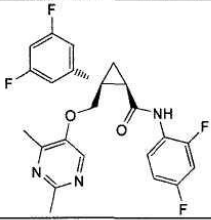
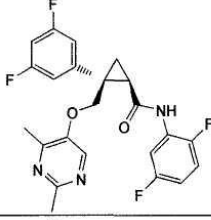
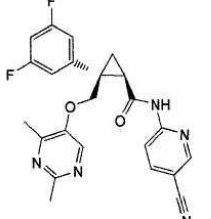
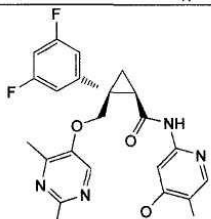
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
130		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,03 (brt, J=7,6 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,75 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,97-7,01 (m, 4H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =428
131		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59-1,62 (m, 1H), 1,94 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,11 (brt, J=8,0 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,76 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,65 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H), 8,26 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =411
132		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,10 (brdt, J=7,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,40 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,76 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,61 (dd, J=2,8 Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =445
133		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61-1,64 (m, 1H), 1,93 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,09 (brt, J=8,0 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,98 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,05 (dd, J=3,6 Гц, 9,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,35 (brt, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =429

[Таблиця 33-2]

134		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61-1,63 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,02 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,75 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,96-7,12 (m, 4H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =446
-----	---	--

[0332]

[Таблиця 34]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
135		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,74-7,01 (m, 5H), 7,59 (brs, 1H), 8,00-8,07 (m, 2H). MS [M+H] <sup>+</sup> =446
136		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,65 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,94 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,43 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,51 (d, J=10,0 Гц, 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] <sup>+</sup> =446
137		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,67 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,96 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,15 (brt, J=7,2 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,39 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,48 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,77 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,80-7,02 (m, 2H), 7,89 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,18 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,55-8,58 (m, 2H). MS [M+H] <sup>+</sup> =436
138		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,8 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,8 Гц, 1H), 2,08 (dd, J=8,0, 5,8 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,77 (tt, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,78 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,28 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =459

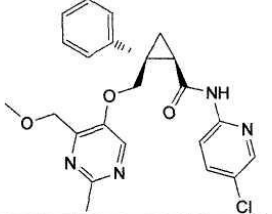
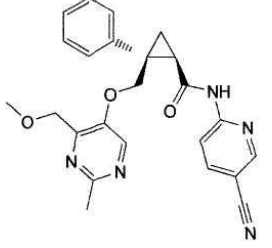
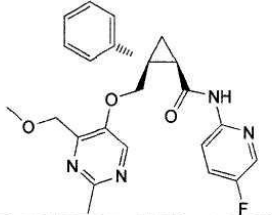
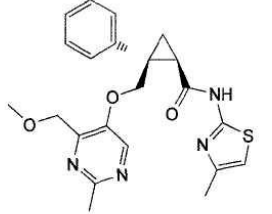
[0333]

\* Сполуки з прикладів 139-142 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 23 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 1.

5

[0334]

[Таблиця 35]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
139		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,64 (dd, $J=8,0$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,12 (brt, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,27-4,55 (m, 4H), 7,26-7,46 (m, 6H), 7,62 (dd, $J=2,4$ Гц, 8,8 Гц, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 8,23 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,29 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{Na}]^+=461$
140		MS $[\text{M}+\text{Na}]^+=452$
141		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,62-1,64 (m, 1H), 1,90 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,12 (brt, $J=7,6$ Гц, 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 $[\text{M}]^+=423$
142		MS $[\text{M}+\text{H}]^+=425$

[0335]

\* Сполуки з прикладів 143-150 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 23 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 51.

5

[0336]

[Таблиця 36]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
143	 [M+H] <sup>+</sup> =439	144	 [M+H] <sup>+</sup> =473	145	 [M+H] <sup>+</sup> =437
146	 [M+H] <sup>+</sup> =440	147	 [M+H] <sup>+</sup> =440	148	 [M+H] <sup>+</sup> =422
149	 [M+H] <sup>+</sup> =422	150	 [M+H] <sup>+</sup> =440		

[0337]

\* Сполуки з прикладів 151-153 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 24 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 1.

[0338]

[Таблиця 37]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
151	 [M+H] <sup>+</sup> =427	152	 [M+H] <sup>+</sup> =443	153	 [M+H] <sup>+</sup> =434

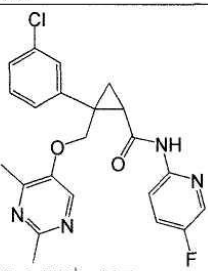
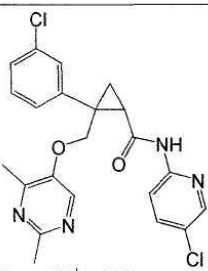
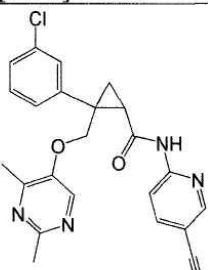

5

[0339]

\* Сполуки з прикладів 154-157 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 25 з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 1.

[0340]

[Таблиця 38]

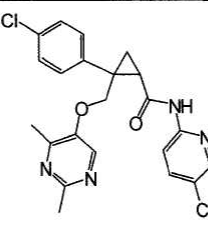
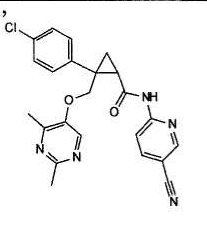
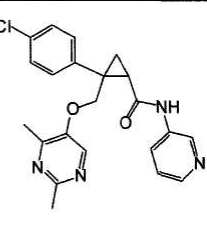
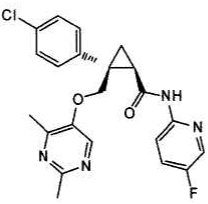
Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
154	 [M+H] <sup>+</sup> =427	155	 [M+H] <sup>+</sup> =443
156	 [M+H] <sup>+</sup> =434	157	 [M+H] <sup>+</sup> =409

[0341]

5 \* Сполуки з прикладів 158-161 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 26 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 1. Сполуку з прикладу 161 одержували шляхом здійснення хірального розділення рацемічних продуктів (Chiral rak-IA (гексан:етанол=70:30, 15 мл/хв., 254 нм, rt) 10,5 хв. ((+)-форма), 13,0 хв. ((-)-форма, цільова сполука).

[0342]

Таблиця 39

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
158	 [M+H] <sup>+</sup> =443	159	 [M+H] <sup>+</sup> = 434	160	 [M+H] <sup>+</sup> =409
161		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,34-7,72 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (dd, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,36 (brs, 1H).			

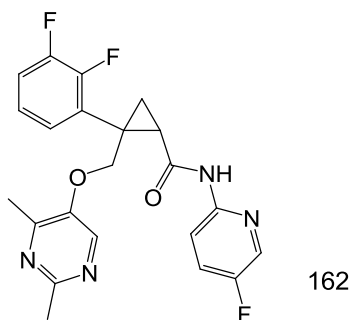
10

[0343]

Приклад 162

Синтез 2-(2,3-дифторфеніл)-2-[[2-(4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (162)

[Формула 80]



[0344]

Титульну сполуку синтезували амідуюванням карбонової кислоти Продукту 27 таким самим способом, що і в прикладі 51.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,53 (dd,  $J=8,0$ , 5,2 Гц, 1H), 1,94 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 2,16-2,22 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 4,34 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,42 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,06-7,42 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,09-8,14 (m, 2H), 8,34 (brs, 1H).

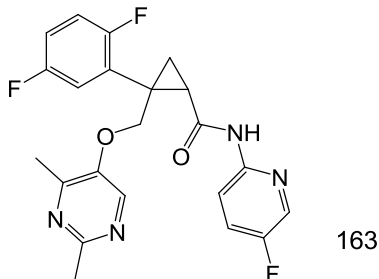
MS  $[\text{M}+\text{H}]^+=429$ .

[0345]

10 Приклад 163

Синтез 2-(2,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (163)

[Формула 81]



[0346]

15 Титульну сполуку синтезували амідуюванням карбонової кислоти Продукту 28 таким самим способом, що і в прикладі 51.

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,53 (dd,  $J=8,0$ , 5,2 Гц, 1H), 1,94 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 2,17 (brt,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,32 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,40 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,97-7,43 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 8,34 (brs, 1H).

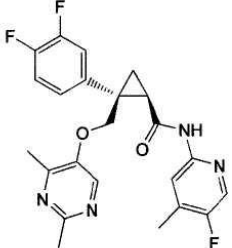

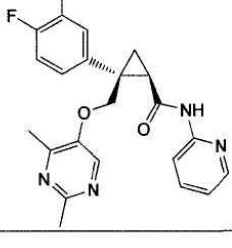
MS  $[\text{M}+\text{H}]^+=429$ .

[0347]

\* Сполуки з прикладів 164-172 синтезували реакцією карбонової кислоти (Продукт 29) та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 52.

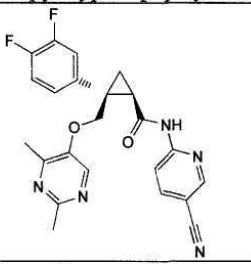
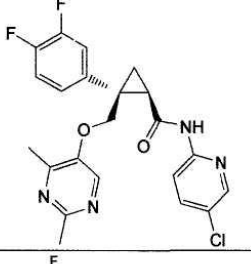
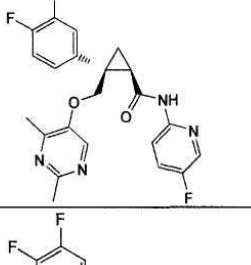
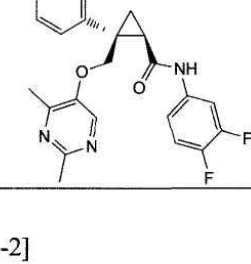
[0348]

[Таблиця 40]

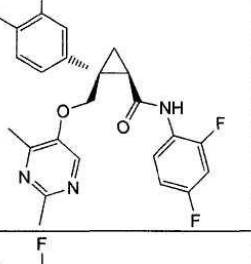
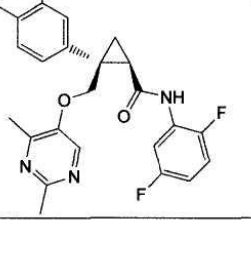
Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
164		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58 (dd, $J=8,4$ , $5,2$ Гц, 1H), 1,91 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,05 (brt, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,40 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,10-7,23 (m, 3H), 7,91 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 8,49 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=443$
165		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,57 (dd, $J=8,0$ , $5,2$ Гц, 1H), 1,90 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,00 (brt, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,45 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,97-7,41 (m, 7H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=428$
166		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58 (dd, $J=8,4$ , $5,2$ Гц, 1H), 1,91 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,08 (brt, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,40 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,46 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,01-7,32 (m, 5H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=411$

[0349]

[Таблиця 41-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
167		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,63-1,68 (m, 1H), 1,94 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,12 (brt, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,38 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,13-7,32 (m, 4H), 7,90 (dd, $J=9,2$ , 2,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,56 (d, $J=2,0$ Гц, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=436$
168		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58-1,61 (m, 1H), 1,91 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,07 (brt, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,38 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,12-7,31 (m, 3H), 7,62 (dd, $J=8,8$ , 2,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=445$
169		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58-1,61 (m, 1H), 1,91 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,07 (brt, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,39 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,12-7,41 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H), 8,12 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,30 (brs, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=429$
170		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58-1,61 (m, 1H), 1,90 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 1,91 (dd, $J=8,4$ , 6,0 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,44 (d, $J=10$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,04-7,31 (m, 5H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=446$

[Таблиця 41-2]

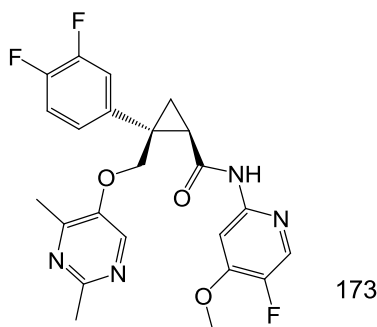
171		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58-1,62 (m, 1H), 1,91 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,06 (dd, $J=8,0$ , 6,0 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,43 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 7,11-7,32 (m, 3H), 7,59 (brs, 1H), 7,99-8,08 (m, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=446$
172		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,62 (dd, $J=8,4$ , 5,6 Гц, 1H), 1,92 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,08 (dd, $J=8,4$ , 5,6 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,42 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 7,02-7,32 (m, 4H), 7,73 (brs, 1H), 7,60-8,20 (m, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=446$

[0350]

Приклад 173

5 Синтез (1R,2S)-2-(3,4-дифторфеніл)-2-[[2-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (173)

[Формула 82]



[0351]

Титульну сполуку синтезували з Продукту 29 згідно із прикладом 73.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,60 (dd,  $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 1,90 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,06 (dd,  $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,40 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,46 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,12-7,32 (m, 3H), 7,79 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,98-7,99 (m, 2H), 8,25 (brs, 1H).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+=459$ .

[0352]

10 \* Сполуки з прикладів 174 та 175 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 30 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 45.

[0353]

[Таблиця 42]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
174	<p>MS <math>[\text{M}+\text{H}]^+=407</math></p>	175	<p>MS <math>[\text{M}+\text{H}]^+=423</math></p>

[0354]

15 \* Сполуки з прикладів 176 та 177 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 31 з прикладу одержання 31 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 1.

[0355]

[Таблиця 43]

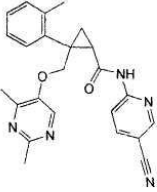
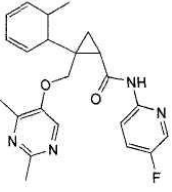

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
176	<p>MS <math>[\text{M}+\text{H}]^+=407</math></p>	177	<p>MS <math>[\text{M}+\text{H}]^+=389</math></p>

[0356]

20 \* Сполуки з прикладів 178-180 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 32 з прикладу одержання 32 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 1.

[0357]

[Таблиця 44]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
178	 $MS[M+H]^+ = 414$	179	 $MS[M+H]^+ = 407$
180		$^1H-NMR$ (400MGц, $CDCl_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,49-1,55(m,1H), 1,97(t,J=5,2Гц, 1H), 2,16 (dd,J=8,2, 5,8Гц, 1H), 2,21(s,3H), 2,53 (s,3H), 2,55(s,3H), 4,45(dd,J=11,0, 9, 4 Гц, 2H), 7,17-7,31(m, 4H), 7,42-7,48 (m,1 H), 7,82 (brs,1H), 7,93 (s,1H), 8,14 (brd,J=8, 8Гц, 1H), 8,36 (d,J=3,6Гц, 1H), 8,58 (d,J=2, 4 Гц, 1H).	

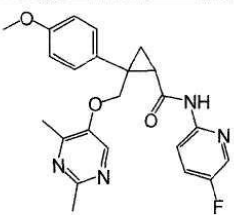
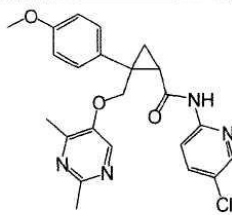
[0358]

\* Сполуки з прикладів 181 та 182 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 33 з прикладу одержання 33 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 45.

5

[0359]

[Таблиця 45]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
181	 $MS [M+H]^+ = 423$	182	 $MS [M+H]^+ = 439$

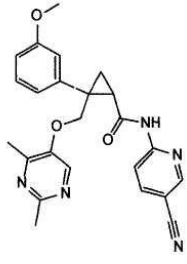
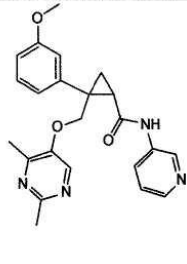
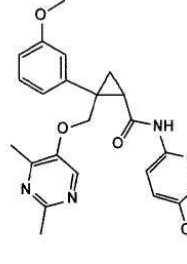
[0360]

\* Сполуки з прикладів 183-190 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 34 з прикладу одержання 34 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 1. Сполуки з прикладів 186-190 одержували шляхом здійснення хірального розділення.

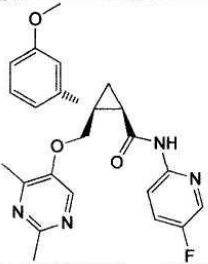
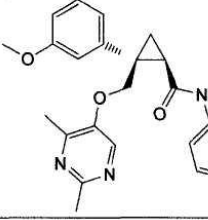
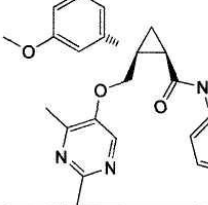
10

[0361]

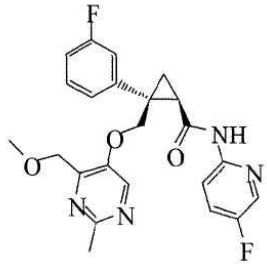
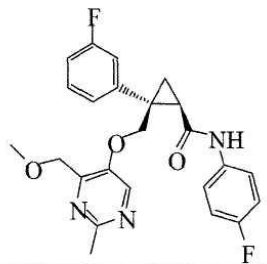
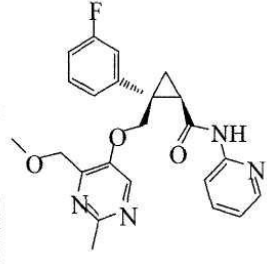
[Таблиця 46-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
183		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,68 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,16 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,37 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,85 (ddd, J=8,0, 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,00 -7,05 (m, 2H), 7,29 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,48 (brs, 1H), 8,56 (dd, J=0,8, 2,2 Гц, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =430
184		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 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 Гц, 1H), 8,53 (d, J=2,0 Гц, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =405
185		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,13 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,38 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,84 (ddd, J=8,4, 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,61 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=0,8, 2,4 Гц, 1H), 8,32 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =439

[Таблиця 46-2]

186		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,39 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,84 (ddd, J=8,0, 2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (ddd, J=9,2, 7,6, 2,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (dd, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,28 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =423
187		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,56 (dd, J=8,2, 5,2 Гц, 1H), 1,85 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 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		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,61 (dd, J=8,2, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 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).

[Таблиця 47-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
191		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,29 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (tdd, J=8,0, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,34 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,40 (ddd, J=10,4, 9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,13 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (brs, 1H).
192		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,34 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,57 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,97-7,01 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,31 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,65 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H).
193		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,14 (brs, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,27 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,56 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,19 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,65 (td, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,22 (dd, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H).

[0362]

\* Сполуки з прикладів 191-201 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 35 та будь-якого аміну. Слід зазначити, що, стосовно способів конденсації, сполуки з прикладів 193-197 конденсували згідно зі способом із прикладу 51, а сполуки з прикладів 198 та 201 конденсували способом з прикладу 1.

[0363]

[Таблиця 47-1]

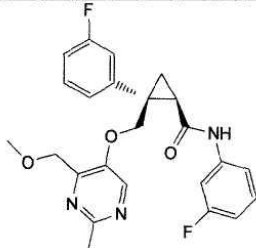
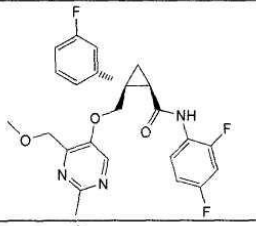
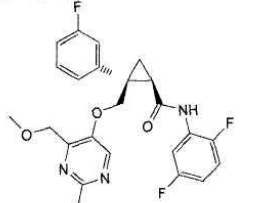
Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
191		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,29 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (tdd, J=8,0, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,34 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,40 (ddd, J=10,4, 9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,08 (dd, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,13 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (brs, 1H).
192		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,34 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,57 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,97-7,01 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,31 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,65 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H).
193		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,14 (brs, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,27 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,56 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,19 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,65 (td, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,22 (dd, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H).

[Таблиця 47-2]

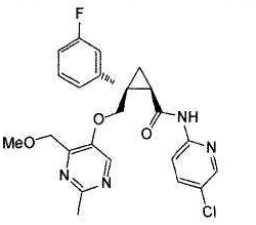

194		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ(частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,35 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,40 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,57 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,00 (td, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,32 (td, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=10,8, 6,8 Гц, 1H), 7,80 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H).
-----	--	--

[0364]

[Таблиця 48-1]

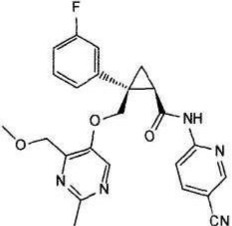
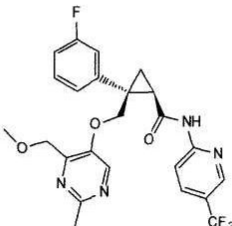
Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
195		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,59 (dd, $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 1,95 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,09 (dd, $J=8,0$ , 5,6 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,32 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,80 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00 (tdd, $J=8,0$ , 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,13 (dt, $J=9,6$ , 2,4 Гц, 1H), 7,14-7,27 (m, 3H), 7,33 (td, $J=8,0$ , 6,0 Гц, 1H), 7,41 (t, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,85 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=458$
196		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,64 (dd, $J=5,2$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 1,91 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,11 (dd, $J=6,0$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,32-4,56 (m, 4H), 6,81-6,90 (m, 2H), 7,01 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,21-7,36 (m, 3H), 7,62 (brs, 1H), 8,05-8,12 (m, 2H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+=458$
197		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,65 (dd, $J=5,2$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 1,93 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,11 (dd, $J=6,0$ Гц, 8,4 Гц, 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 $[\text{M}+\text{H}]^+=458$

[Таблиця 48-2]

198		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон) 1,61 (dd, $J=8,2$ , 5,2 Гц, 1H) 1,88 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,12 (dd, $J=8,0$ , 6,0 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,41 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=9,6$ Гц, 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		$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон) 1,62 (dd, $J=8,0$ , 5,2 Гц, 1H), 1,90 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,10 (dd, $J=8,0$ , 6,0 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,29 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,45 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,00 (tdd, $J=8,0$ , 2,4, 1,2 Гц, 1H), 7,19 (dt, $J=10,0$ , 2,4 Гц, 1H), 7,22 (dt, $J=8,0$ , 1,2 Гц, 1H), 7,33 (td, $J=6,0$ , 6,0 Гц, 1H), 7,95 (brs, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

[0365]

[Таблиця 49]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> )
200		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,69 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,95 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,16 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,30 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,38 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,35 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (dd, J=8,8, 1,2 Гц, 1H), 8,55 (brs, 1H), 8,57 (dd, J=2,4, 1,2 Гц, 1H).
201		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,66 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,94 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,16 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,29 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,40 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (tdd, J=8,4, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,19 (dt, J=10,0, 2,8 Гц, 1H), 7,23 (dt, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,34 (td, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,54 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,57 (brs, 1H).

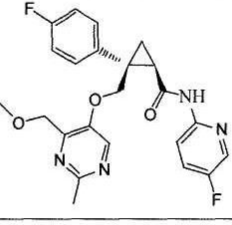
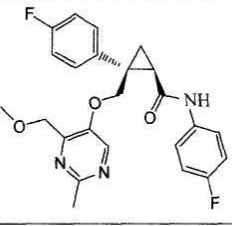
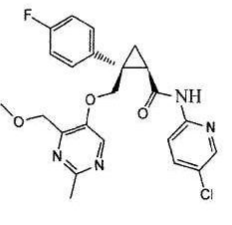
[0366]

\* Сполуки з прикладів 202-210 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 36 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 51.

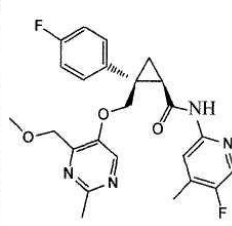
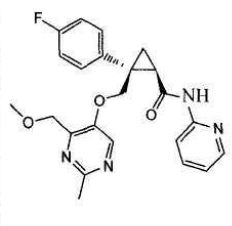
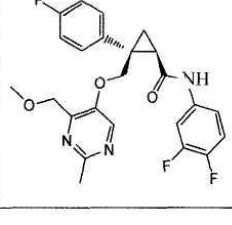
5

[0367]

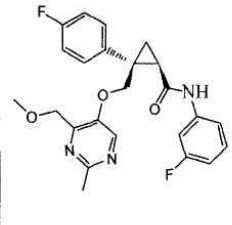
[Таблиця 50-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
202		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,29 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,40 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,05 (tt, J=8,8, 1,6 Гц, 2H), 7,37-7,46 (m, 3H), 8,09-8,13 (m, 3H), 8,32 (brs, 1H).
203		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,56 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,88 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,05 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,34 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,99 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,04 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,40-7,45 (m, 4H), 7,63 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H).
204		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,08 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 4,29 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,40 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (dd, J=8,4, 4,8 Гц, 2H), 7,62 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (brs, 1H).

[Таблиця 50-2]

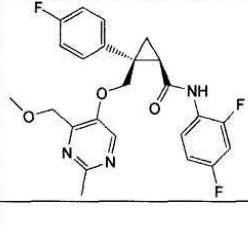
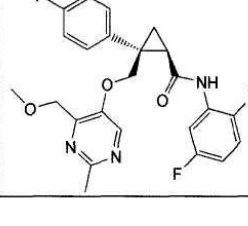
205		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,29 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,41 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,43 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 7,95 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,26 (brs, 1H).
206		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,28 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,02-7,08 (m, 3H), 7,44 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 7,66 (td, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,27 (dd, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,36 (brs, 1H).
207		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,57 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,88 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,02 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,34 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,01-7,11 (m, 4H), 7,43 (dd, J=8,4, 4,8 Гц, 2H), 7,52 (dd, J=10,8, 6,0 Гц, 1H), 7,74 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H).

[Таблиця 50-3]

208		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,56 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,04 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,32 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,40 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,80 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=14,4, 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,77 (brs, 1H), 8,10 (s, 1H).
-----	---	---

[0368]

[Таблиця 51]

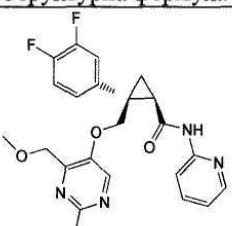
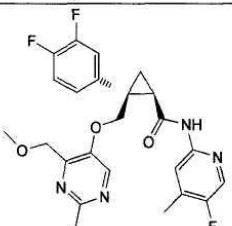
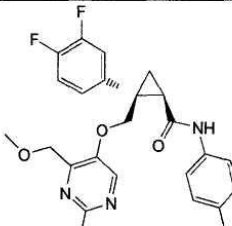
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
209		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,08 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,31-4,52 (m, 4H), 6,82-6,91 (m, 2H), 7,05 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,61 (brs, 1H), 8,08-8,11 (m, 2H). MS [M+H] <sup>+</sup> =458
210		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,08 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 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] <sup>+</sup> =458.

[0369]

5 \* Сполуки з прикладів 211-217 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 37 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 51.

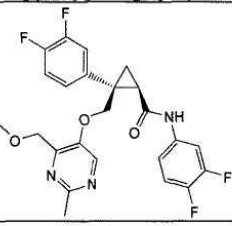
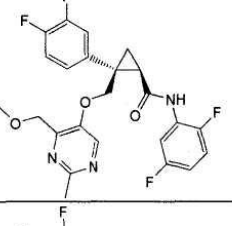
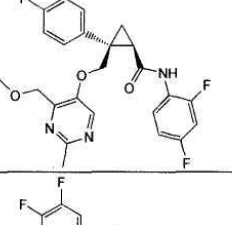
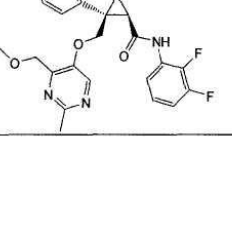
[0370]

[Таблиця 52]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
211		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,57-1,61 (m, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 8,03-8,05 (m, J=8,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,27 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,38 (brds, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =441
212		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,58-1,61 (m, 1H), 1,90 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,06 (brt, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 7,93 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =473
213		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,55-1,57 (m, 1H), 1,90 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,02 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,32-4,54 (m, 4H), 6,99 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,13-7,42 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =458

[0371]

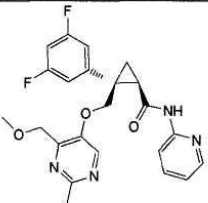
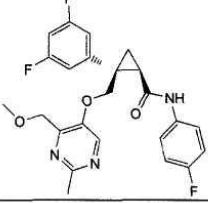
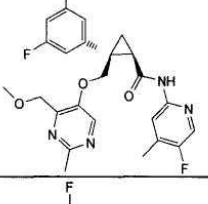
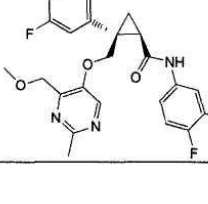
[Таблиця 53]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
214		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,55-1,58 (m, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,02 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 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 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,12 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =476
215		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,08 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 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] <sup>+</sup> =476
216		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,58-1,62 (m, 1H), 1,90 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 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 Гц, 1H), 7,65 (brs, 1H), 8,03-8,12 (m, 2H). MS [M+H] <sup>+</sup> =476
217		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 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] <sup>+</sup> =476

[0372]

\* Сполуки з прикладів 218-221 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 38 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 51.  
[0373]

[Таблиця 54]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
218		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 7,00-7,03 (m, 3H), 7,65 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H). MS [M+Na] <sup>+</sup> =464
219		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,58-1,60 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,05 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,33-4,58 (m, 4H), 6,76 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,97-7,02 (m, 4H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =459
220		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60-1,64 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,08 (brt, J=8,0 Гц, 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 Гц, 1H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,92 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,27 (s, 1H). MS [M+Na] <sup>+</sup> =496
221		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,57-1,61 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,05 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,33-4,57 (m, 4H), 6,76 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,00-7,09 (m, 4H), 7,52 (brt, J=7,2 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,13 (s, 1H). MS [M+Na] <sup>+</sup> =498

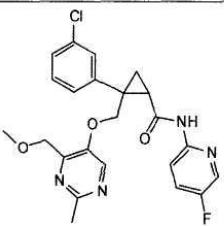
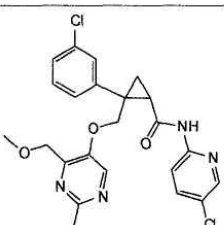
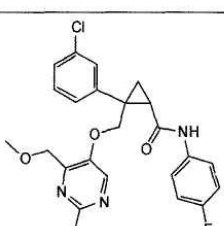
5 [0374]

\* Сполуки з прикладів 222-227 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 39 та будь-якого аміну. Стосовно способів конденсації слід зазначити, що сполуки з прикладів 222-226 конденсували згідно зі способом з прикладу 51, а сполуку з прикладу 227 конденсували за допомогою способу з прикладу 1. До того ж, сполуки з прикладів 225 та 226 одержували шляхом здійснення хірального розділення рацемічних продуктів.

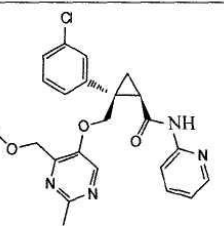
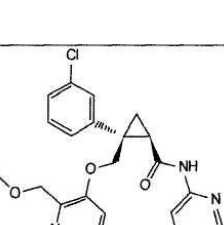
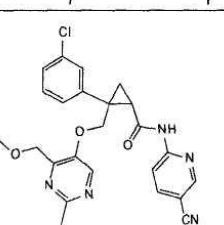
10

[0375]

[Таблиця 55-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
222		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,11 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,31 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,28 -7,42 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 8,08 (dd, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (q, J=2,8 Гц, 1H), 8,39 (brs, 1H).
223		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,11 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,30 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,41 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,25 -7,35 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,62 (dd, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,42 (brs, 1H).
224		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,35 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,42 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,99 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,24 -7,32 (m, 3H), 7,42 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,66 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H).

[Таблиця 55-2]

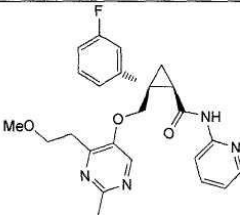
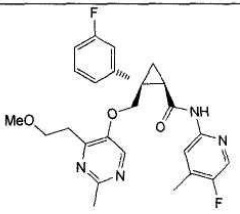
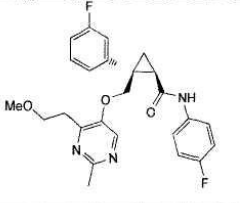
225		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,29 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=7,2, 4,8 Гц, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,66 (td, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,27 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,50 (brs, 1H).
226		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,62 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,90 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,31 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,29 -7,35 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,32 (brs, 1H).
227		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,67 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,94 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,15 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,32 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,38 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,49 (q, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,22 (q, J=8,4 Гц, 1H), 8,53 (brs, 1H), 8,57 (q, J=1,6 Гц, 1H).

[0376]

\* Сполуки з прикладів 228-230 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 40 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 51.

[0377]

[Таблиця 56]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
228		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,14 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,77 (qui, J=6,8 Гц, 1H), 2,92 (qui, J=6,8 Гц, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,48-3,57 (m, 2H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,19 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,24 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,32 (dt, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,65 (td, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,52 (brs, 1H).
229		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,11 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,77 (qui, J=6,8 Гц, 1H), 2,93 (qui, J=6,8 Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 4,43 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,99 (td, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (dt, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,43 (brs, 1H).
230		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,56 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,08 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 4,55 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,96-7,01 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,31 (td, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 1H), 7,79 (brs, 1H), 8,03 (s, 1H).

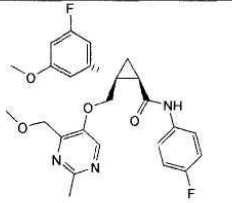
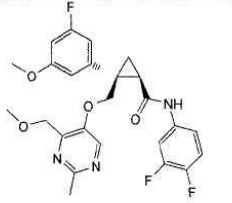
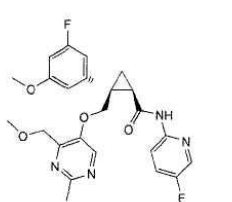
5

[0378]

\* Сполуки з прикладів 231-236 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 41 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 51.

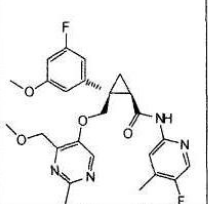
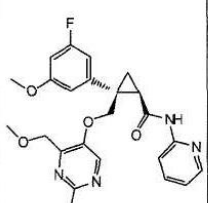
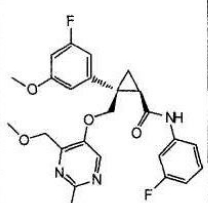
[0379]

[Таблиця 57-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
231		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,56 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,87 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,35 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,56 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,54 (dt, J=10,8, 2,0 Гц, 1H), 6,77-6,79 (m, 2H), 6,98 (t, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 2H), 7,85 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H).
232		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,56 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,87 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,36 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,55 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,54 (dt, J=10,8, 2,4 Гц, 1H), 6,76-6,78 (m, 2H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,53 (dd, J=10,8, 6,8 Гц, 1H), 8,03 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H).
233		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,11 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,30 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,56 (dt, J=10,8, 2,4 Гц, 1H), 6,76-6,80 (m, 2H), 7,39 (ddd, J=10,4, 9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (brs, 1H).

10

[Таблиця 57-2]

234		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,88 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,30 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,56 (dt, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 7,94 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,49 (brs, 1H).
235		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,28 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,43 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,55 (dt, J=10,8, 2,4 Гц, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 7,00 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,65 (td, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,67 (brs, 1H).
236		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,57 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,88 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,33 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,56 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,54 (dt, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 6,76-6,81 (m, 3H), 7,11 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=14,8, 2,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,82 (brs, 1H), 8,11 (s, 1H).

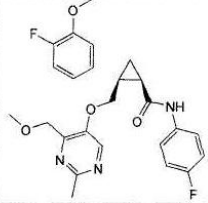
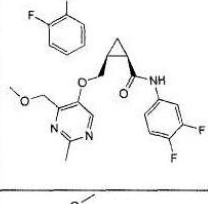
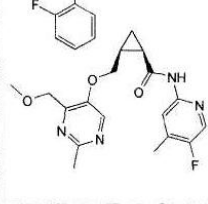
[0380]

\* Сполуки з прикладів 237-239 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 42 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 51.

5

[0381]

[Таблиця 58]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
237		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,87 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,04 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,34 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,42 (d, J=13,2 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,55 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,98-7,08 (m, 5H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,55 (brs, 1H), 8,13 (s, 1H). MS [M+Na] <sup>+</sup> =492
238		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,2, 5,6 Гц, 1H), 1,87 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,03 (dd, J=8,2, 5,6 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,35 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,41 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,55 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,97-7,12 (m, 5H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,67 (brs, 1H), 8,13 (s, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =488
239		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,88 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 2,28 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,29 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,42 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,97-7,09 (m, 3H), 7,96 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,21 (brs, 1H). MS [M+Na] <sup>+</sup> =507.

[0382]

\* Сполуки з прикладів 240-244 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 43 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 1.

[0383]

[Таблиця 59]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
240	 MS $[M+H]^+ = 407$	241	 MS $[M+H]^+ = 425$	242	 MS $[M+H]^+ = 432$
243	 MS $[M+H]^+ = 441$	244	 MS $[M+H]^+ = 439$		

[0384]

- 5 \* Сполуки з прикладів 245-250 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 44 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 1.

[0385]

[Таблиця 60]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, 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 $[M+H]^+ = 424$

[0386]

- 10 \* Сполуки з прикладів 251-256 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 45 або відповідної рацемічної форми та будь-якого аміну. Слід зазначити, що сполуки з прикладів 251-253 конденсували згідно зі способом з прикладу 51, та що сполуки з прикладів 254-256 конденсували способом з прикладу 1 з наступним хіральним розділенням.

[0387]

[Таблиця 61-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
251		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,2, 4,8 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,54 (dt, J=10,4, 2,0 Гц, 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		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,56 (dd, J=8,2, 5,2 Гц, 1H), 1,87 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,53 (dt, J=10,4, 2,4 Гц, 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		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,66 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,16 (t, J=9,0 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,37 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 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		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,56 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,88 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,52 (dt, J=10,8, 1,6 Гц, 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).

[Таблиця 61-2]

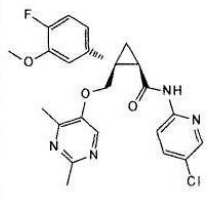
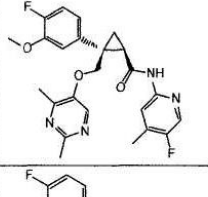
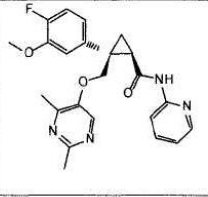
255		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (brs, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,38 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,55 (dt, J=10,8, 1,6 Гц, 1H), 6,72-6,82 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78-8,08 (m, 1H), 8,16-8,24 (m, 1H), 8,62 (brs, 1H).
256		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,60 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,09 (dd, J=7,8, 6,4 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,40 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,55 (dt, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 6,75 (dt, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,68 (brs, 1H).

[0388]

\* Сполуки з прикладів 257-259 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 46 та будь-якого аміну таким самим способом, що і в прикладі 51.

[0389]

[Таблиця 62]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
257		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,61 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,12 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,39 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 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		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,89 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,95-7,27 (m, 3H), 7,93-8,01 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,63 (brs, 1H).
259		<sup>1</sup> H-ЯМР δ (частин на мільйон): 1,59 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,90 (t, J=4,8 Гц, 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 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,6 Гц, 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).

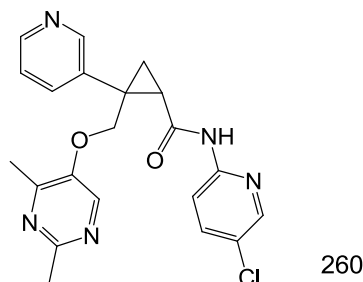
[0390]

Приклад 260

Синтез

5 N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-піридин-3-ілциклопропанкарбоксаміду (260)

[Формула 83]



[0391]

10 Титульну сполуку синтезували шляхом амідування карбонової кислоти Продукту 47 згідно зі способом з прикладу 51.


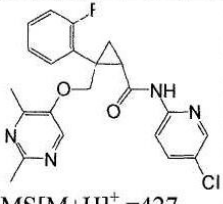

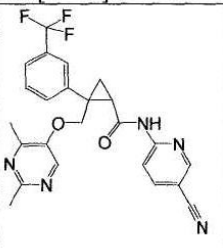
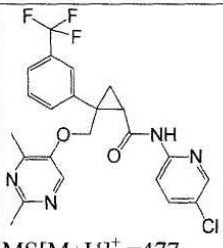
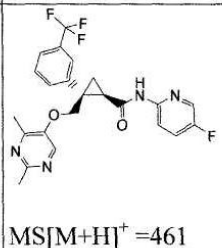
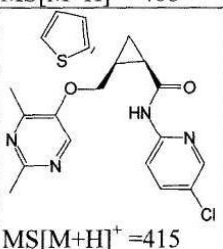
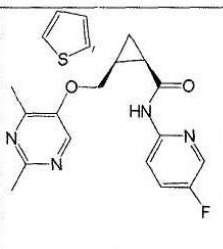
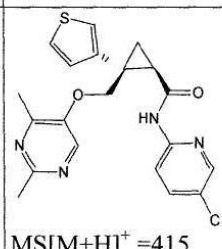
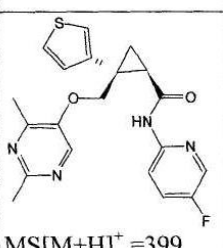
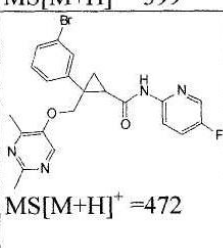
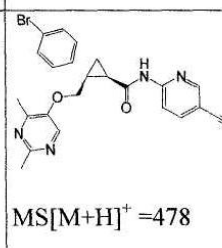
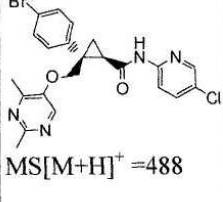
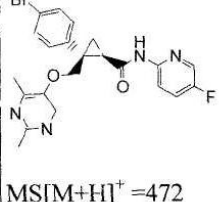

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,63 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 1,96 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,44 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,79 (dt, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,04-8,07 (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).

15 [0392]

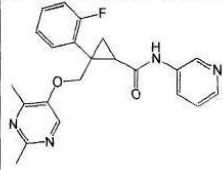
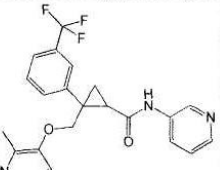
\* Сполуки з прикладів 261-281 синтезували згідно зі способами, описаними в прикладах одержання та прикладах.

[0393]

[Таблиця 63-1]

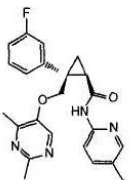
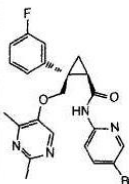
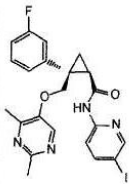
Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
261	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 418	262	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 427	263	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 411
264	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 468	265	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 477	266	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 461
267	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 415	268	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 399	269	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 415
270	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 399	271	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 472	272	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 478
273	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 488	274	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 472	275	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 418

[Таблиця 63-2]

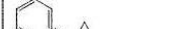
276	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 393	277	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 443
-----	---	-----	---

[0394]

[Таблица 64-1]

Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
278		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,55-1,65 (m, 1H) 1,91 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 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 Гц, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,93 (brd, J=3,6 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 1H), 8,31 (brs, 1H). MS [M+H] <sup>+</sup> =407, MS [M+Na] <sup>+</sup> =429
279		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,60-1,66 (m, 1H) 1,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,07 - 2,15 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,39 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 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 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,23 (brs, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H). MS [M+Na] <sup>+</sup> =493
280		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон): 1,55-1,65 (m, 1H) 1,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,38 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,6 Гц, 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] <sup>+</sup> =541

[Таблица 64-2]

<p>281</p> 	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,65 (dd, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,94 (t, J=5,2 Гц, 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 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,6 Гц, 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 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (brd, J=9,2 Гц, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 8,49 (brs, 1H), 8,91 (dd, J=2,0, 0,8 Гц, 1H).</p> <p>MS [M+H]<sup>+</sup>=451, MS [M+Na]<sup>+</sup>=473</p>
--	--

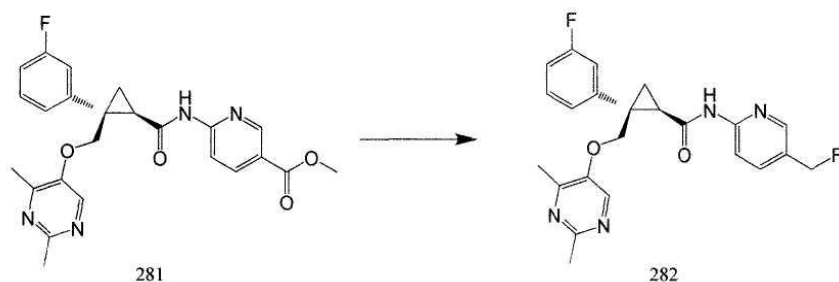
[0395]

### Приклад 282

5 Синтез (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фторметилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (282)

[Формула 84]

[Формула 84]



[0396]

Сполуку 281 (51,6 мг) розчиняли в THF (5 мл) та потім додавали до одержаного розчину алюмогідрид літію (8,73 мг) при охолодженні у водяній бані з льодом. Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин та потім переносили реакційний розчин у охолоджену льодом воду. Після цього до нього додавали етилацетат для здійснення розділення рідини. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Одержаний у результаті органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували розчинник при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:метанол=1:0-9:1) з тим, щоб одержати спиртову проміжну сполуку (20 мг). Одержану спиртову проміжну сполуку (20 мг) розчиняли в дихлорметані (3 мл) та потім додавали [біс(2-метоксіетил)аміно]сульфотрифторид (34,9 мкл) до одержаного розчину при охолодженні у водяній бані з льодом. Одержану суміш перемішували протягом 0,5 години та потім її перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після цього насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційного розчину та потім здійснювали розділення рідини за допомогою етилацетату. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію. Одержаний у результаті органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували розчинник при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=7:3-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (5,0 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,55-1,65 (m, 1H), 1,93 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,40 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,50 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 5,34 (d,  $J=48,0$  Гц, 2H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,33 (td,  $J=8,0$  Гц, 6,0 Гц, 1H), 7,70 (td,  $J=8,8$  Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,30 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,32 (t,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,40 (brs, 1H).

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

[0397]

Сполуку з прикладу 283 синтезували з карбонової кислоти Продукту 56, одержаної в прикладі одержання 56, таким самим способом, що і в прикладі 82. Сполуки з прикладів 284 та 285 синтезували таким самим способом, що і в прикладі 81.

[0398]

[Таблиця 65]

Приклад	Структурна формула	ЯМР та/або MS
283		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,59-1,62 (m, 1H), 1,90 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,42 (q, $J=12,0$ Гц, 2H), 7,10 (t, $J=7,8$ Гц, 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, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H) MS $[\text{M}+\text{H}]^+=519$
284		$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,88 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,52 (t, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,96 (dd, $J=0,08, 0,04$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=0,3$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H) MS $[\text{M}+\text{H}]^+=427$
285		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (частин на мільйон): 1,58 (dd, $J=8,0, 5,2$ Гц, 1H), 1,89 (dd, $J=6,0, 5,2$ Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 4,52 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,76 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,47 (ddd, $J=9,2, 8,0, 3,2$ Гц, 1H), 7,94 (dd, $J=9,4, 4,2$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (d, $J=3,2$ Гц, 1H) MS $[\text{M}+\text{H}]^+=427$

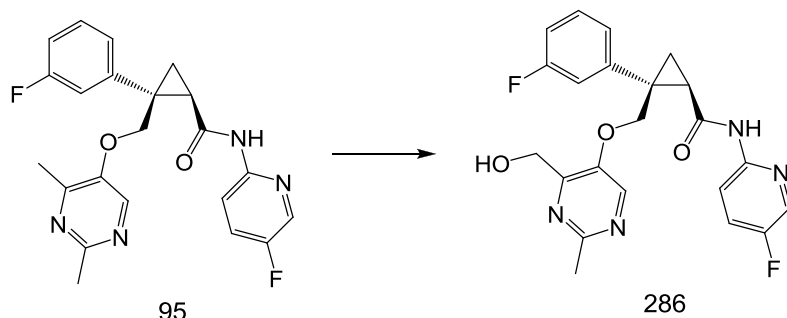
[0399]

Приклад 286

Синтез

(1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[[4-гідроксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (286)

[Формула 85]



[0400]

До THF-розчину (10 мл) сполуки 95 (200 мг) додавали при перемішуванні при  $-78^{\circ}\text{C}$   $n\text{-BuLi}$  (2,76 М розчин в  $n\text{-гексані}$ : 0,371 мл) та одержаний розчин потім перемішували протягом 1 години. Після цього додавали THF-розчин (3 мл) (2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридину) (Davis, F. A., J. Org. Chem. 1982, 47, 1774) (135 мг) до реакційного розчину при  $-78^{\circ}\text{C}$ . В той час як температуру реакційного розчину підвищували до кімнатної температури, його перемішували протягом 14 годин. Після цього насичений водний розчин хлориду амонію додавали до реакційного розчину з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі ( $n\text{-гептан:етилацетат}=9:1:0:1$ ). Одержаний у результаті продукт знов очищали за допомогою HPLC з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,19 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,56 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 1,85 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 2,49 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,41 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,49 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,57 (d,  $J=12,0$  Гц, 1H), 4,66 (d,  $J=12,0$  Гц, 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  $[\text{M}+\text{Na}]^+=449$ .

[0401]

Сполуки з прикладів 287-290 синтезували з карбонової кислоти Продукту 48-5 згідно із прикладами.

[0402]

[Таблиця 66]

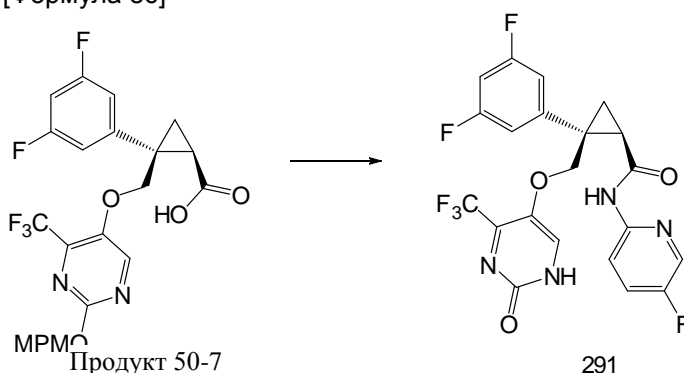
Приклад	Структурна формула	ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) та/або MS
287		MS [M+H] <sup>+</sup> =421
288		<sup>1</sup> H-ЯМР (400МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (частин на мільйон) 1,06 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,74 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,23-7,41 (m, 6H), 7,86-8,06 (m, 2H), 8,20 (brd, J=8,8 Гц, 1H), 8,35 (dd, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,54 (d, J=1,2 Гц, 1H).
289		MS [M+H] <sup>+</sup> =402
290		MS [M+H] <sup>+</sup> =433

[0403]

Приклад 291

Синтез (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[[2-оксо-4-трифторметил-1,2-дигідропіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксаміду (291)

[Формула 86]



[0404]

2-Аміно-5-фторпіридин (26,4 мг), НАТУ (89,4 мг) та N,N-діізопропілетиламін (40,7 мл) додавали до DMF-розчину (2 мл) сполуки Продукту 50-7 (100 мг). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали 4 N соляну кислоту/етилацетат (2 мл) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакційну суміш

концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та етилацетат та одержану суміш потім піддавали розділенню рідини та екстракції. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію. Одержаний у результаті органічний шар концентрували при зниженому тиску та одержаний залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=2:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (30 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,59-1,63 (m, 1H), 1,86 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,17 (brt, J=6,0 Гц, 1H), 4,41 (t, J=10,8 Гц, 2H), 6,70-6,76 (m, 1H), 6,97 (d, J=6,0 Гц, 2H) 7,38-7,43 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,06-8,09 (m, 2H), 9,13 (s, 1H).

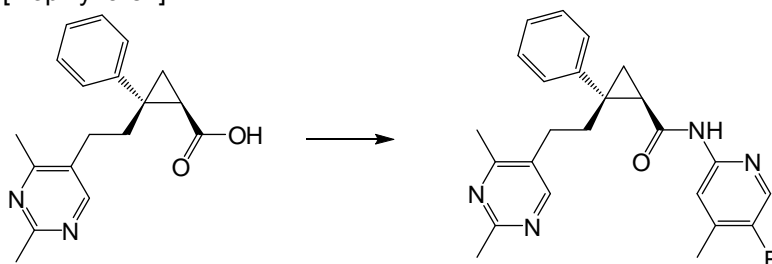
MS [M+Na]<sup>+</sup>=485.

[0405]

Приклад 292

Синтез (1R,2R)-2-[2-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)етил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (292)

[Формула 87]



Продукт 51-9

292

[0406]

Сполуку Продукту 51-9 обробляли таким же чином, як і в прикладі 291, з тим, щоб одержати титульну сполуку.

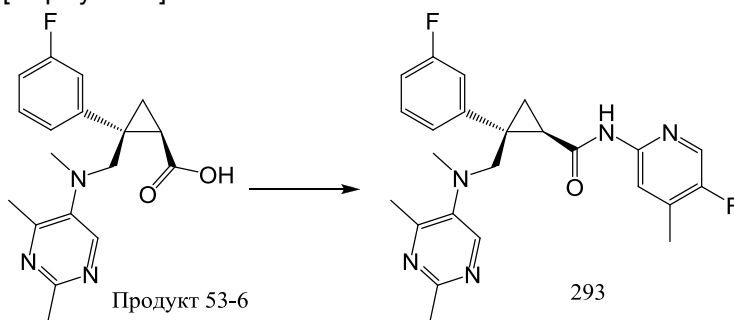
MS [M+H]<sup>+</sup>=405.

[0407]

Приклад 293

Синтез (1R,2S)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (293)

[Формула 88]



Продукт 53-6

293

[0408]

Сполуку Продукту 53-6 (50 мг) розчиняли в DMF (15,6 мл) та після цього HATU (116 мг), N,N-діізопропілетиламін (79,4 мкл) та додавали до розчину 2-аміно-5-фтор-4-піколін (57,5 мг). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього воду додавали до реакційного розчину та потім концентрували реакційний розчин при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=7:3-3:7) з тим, щоб одержати титульну сполуку (26,8 мг).

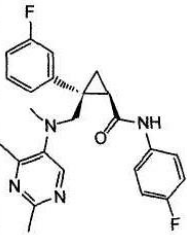
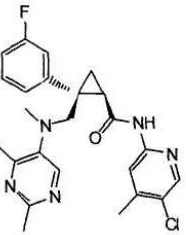
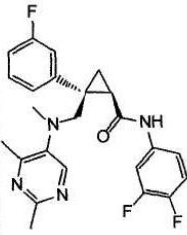
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,54 (dd, J=9,6, 4,8 Гц, 1H), 1,69 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,86-1,90 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,54 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,59 (d, J=13,6 Гц, 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).

[0409]

Сполуки з прикладів 294-296 синтезували реакцією карбонової кислоти Продукту 53-6 з будь-яким аміном згідно зі способом з прикладу 293.

[0410]

[Таблиця 67]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
294	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 423	295	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 454	296	 MS [M+H] <sup>+</sup> = 441

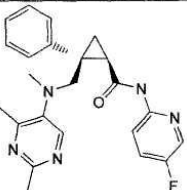
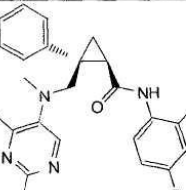
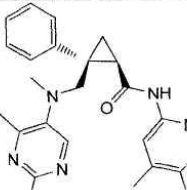
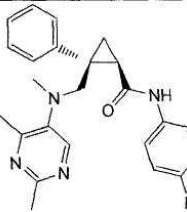
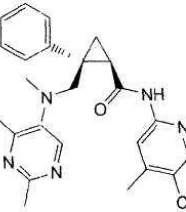
[0411]

Сполуки з прикладів 297-301 синтезували з карбонової кислоти Продукту 54 згідно зі способом з прикладу 293.

5

[0412]

[Таблиця 68]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
297	 MS [M+H] <sup>+</sup> =405	298	 MS [M+H] <sup>+</sup> =423	299	 MS [M+H] <sup>+</sup> =420
300	 MS [M+H] <sup>+</sup> =405	301	 MS [M+H] <sup>+</sup> =436		

[0413]

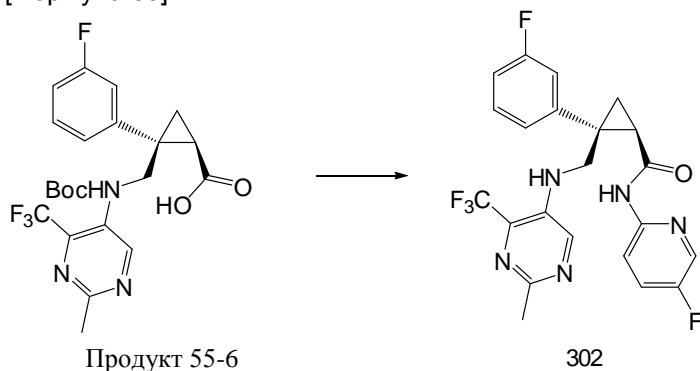
Приклад 302

Синтез

(1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[N-(2-метил-4-трифторметилпіримідин-5-іл)амінометил]циклопропанкарбоксаміду (302)

[Формула 89]

10



[0414]

2-Аміно-5-фторпіридин (8,6 мг), НАТУ (29,2 мг) та N,N-діізопропілетиламін (13,3 мкл) додавали до DMF-розчину (1 мл) сполуки Продукту 55-6 (30 мг). Одержану суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали водним розчином хлориду натрію, потім сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали 4 N соляну кислоту/етилацетат (3 мл) та потім перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію та етилацетат та одержану суміш потім піддавали розділенню рідини та екстракції. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію. Одержаний у результаті органічний шар концентрували при зниженому тиску та одержаний залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (8,6 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,53-1,56 (m, 1H), 1,81 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,02 (brt, J=7,6 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 3,77 (dd, J=14,0, 5,6 Гц, 1H), 3,89 (dd, J=13,6, 5,6 Гц, 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).

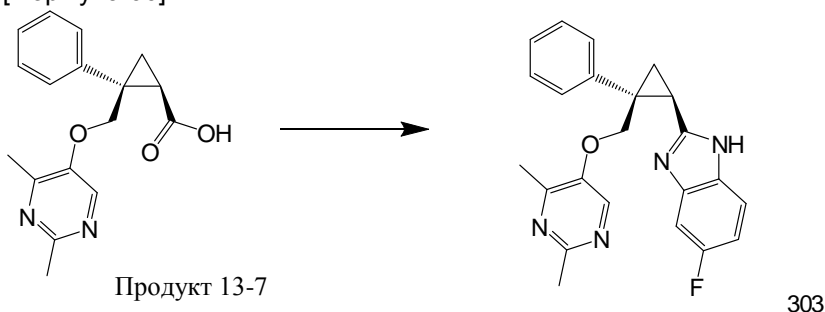
MS [M+Na]<sup>+</sup>=486.

[0415]

Приклад 303

Синтез 2-((1R,2S)-2-((2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси)метил}-2-фенілциклопропіл}-5-фтор-1H-бензімідазолу (303)

[Формула 90]



[0416]

HATU (153 мг), N,N-діізопропілетиламін (104 мкл) та 3,4-діаміно-5-фторбензол (45,3 мг) додавали до DMF-розчину (3 мл) сполуки Продукту 13-7 (100 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього воду додавали до реакційної суміші та потім здійснювали розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та одержаний у результаті органічний шар потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в оцтовій кислоті (3 мл) та одержаний розчин потім перемішували при 90°C протягом 5 годин. Після цього реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та одержаний у результаті продукт фільтрували через NH-силікагелеву подушку. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=5:1 до етилацетату) з тим, щоб одержати титульну сполуку (15 мг).

MS [M+H]<sup>+</sup>=389.

[0417]

Сполуки з прикладів 304 та 305 синтезували таким самим способом, що і в прикладі 303.

[0418]

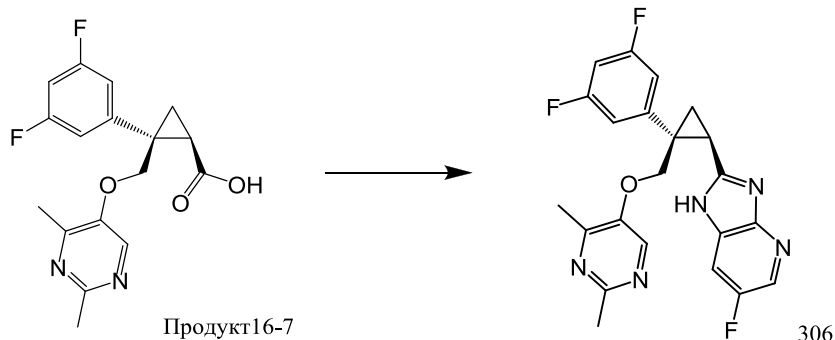
[Таблиця 69]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
304	<p>MS[M+H]<sup>+</sup>= 372</p>	305	<p>MS[M+H]<sup>+</sup>= 372</p>

[0419]

Приклад 306

Синтез 2-((1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-(((2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси)метил)циклопропіл)-6-фтор-1H-імідазо[4,5-b]піридину (306)  
[Формула 91]



5 [0420]

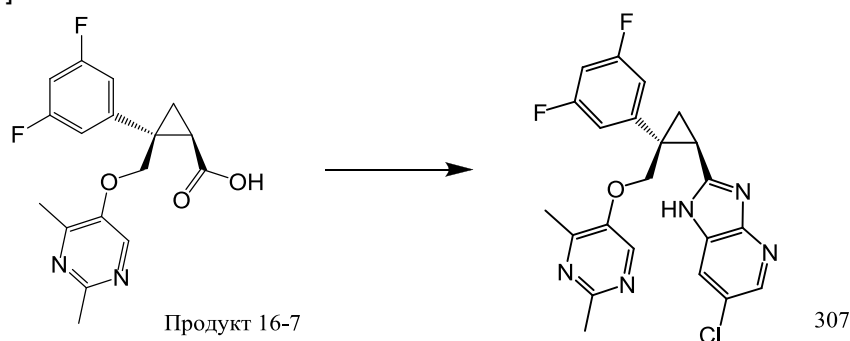
НАТУ (45,9 мг), N,N-діізопропілетиламін (31,2 мкл) та 2,3-діаміно-5-фторбензол (15,5 мг) додавали до DMF-розчину (900 мкл) сполуки Продукту 16-7 (30 мг) та одержану суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційної суміші та потім здійснювали розділення рідини та екстракцію етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та одержаний у результаті органічний шар потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в оцтовій кислоті (900 мкл) та одержаний розчин потім перемішували за допомогою INITIATOR MICROWAVE SYNTHESIZER (Biotage) при 150°C протягом 11 годин. Після цього реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та додавали етилацетат та водний розчин бікарбонату натрію до залишку для здійснення розділення рідини та екстракції. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та одержаний у результаті органічний шар потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=5:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (9,3 мг).

20 MS [M+H]<sup>+</sup>=426.

[0421]

Приклад 307

Синтез 6-хлор-2-((1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-(((2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси)метил)циклопропіл)-1H-імідазо[4,5-b]піридину (307)  
[Формула 92]



[0422]

Титульну сполуку синтезували таким самим способом, що і в прикладі 306.

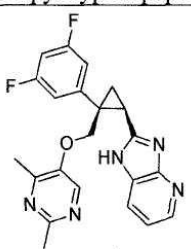
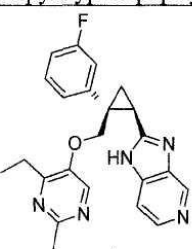
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,87 (dd, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,68 (dd, J=8,8, 6,4 Гц, 1H), 4,41 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,0 Гц, 1H), 11,5 (s, 1H).

[0423]

Наступні сполуки синтезували таким самим способом, що і в прикладі 306.

[0424]

[Таблиця 70]

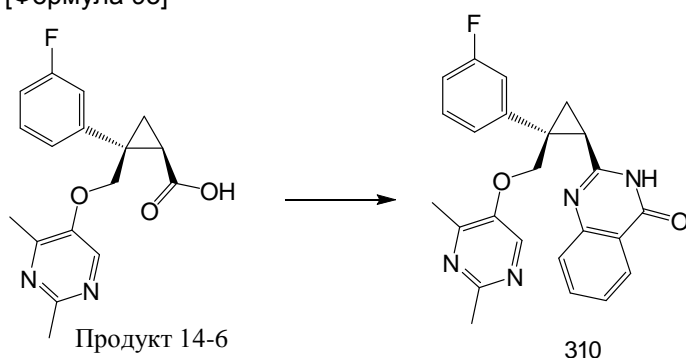
Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
308	 MS[M+H] <sup>+</sup> = 408	309	 MS[M+H] <sup>+</sup> =404

[0425]

Приклад 310

Синтез

- 5 2-[(1R,2S)-2-[[[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)циклопропіл]хіназолін-4(1H)-ону (310)  
[Формула 93]



[0426]

- 10 Сполуку Продукту 14-6 (50 мг), 2-амінобензамід (23,7 мг) та НАТУ (66,1 мг) розчиняли в DMF (0,24 мл) та після цього додавали до розчину N,N-діізопропілетиламін (22,9 мкл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Після цього воду додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію та потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли при зниженому тиску та залишок розчиняли в ізопропіловому спирті (3 мл). Трет-бутоксид калію (35,5 мг) додавали до розчину та одержану суміш потім перемішували при нагріванні при 100°C протягом 2 годин. Після цього реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури. Краплину води додавали до реакційного розчину та одержану суміш потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-сілікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (20,6 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,65 (dd, J=8,0, 5,2 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,33 (t, J=5,2 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,75-2,79 (m, 1H), 4,43 (d, J=9,6, 1H), 4,45 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,07 (tdd, J=8,0, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (td, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,75 (t, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 13,1 (brs, 1H).

MS[M+H]<sup>+</sup>: 417.

[0427]

[Таблиця 71]

Приклад	Структурна формула	ЯМР(400МГц,CDCl <sub>3</sub> )та/або MS
311		<sup>1</sup> H-ЯМР(400МГц,CDCl <sub>3</sub> )δ(частин на мільйон):1,68 (dd,J=8,0, 5,2Гц,1H),2,11(s,3H),2,31(t,J=5,2Гц,1H),2,45 (s,3H),2,76(dd,J=8,0, 6,0Гц,1H),4,40(d,J=10,0,1H),4,45 (d,J=10,0Гц,1H),7,10(td,J=8,8,2,0Гц,1H),7,43(td,J=8,8, 6,0Гц,1H),7,52(d,J=8,8Гц,1H),7,56(d,J=8,8Гц,1H),7,61 (d,J=8,8Гц,1H),7,68(dd,J=8,8, 2,4Гц,1H),7,78(s,1H),8,27(d,J=2,4Гц,1H),13,4(s,1H). MS[M+H] <sup>+</sup> =451
312		MS[M+H] <sup>+</sup> =418

[0428]

Наступні сполуки синтезували реакцією карбонової кислоти, описаною в прикладах одержання, з будь-яким аміном таким самим способом, що і в прикладі 51.

5

[0429]

[Таблиця 72]

Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
313	 MS[M+H] <sup>+</sup> =407	314	 MS[M+H] <sup>+</sup> =441	315	 MS[M+H] <sup>+</sup> =440
Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS	Приклад	Структурна формула, MS
316	 MS[M+H] <sup>+</sup> =424	317	 MS[M+H] <sup>+</sup> =407	318	 MS[M+H] <sup>+</sup> =423

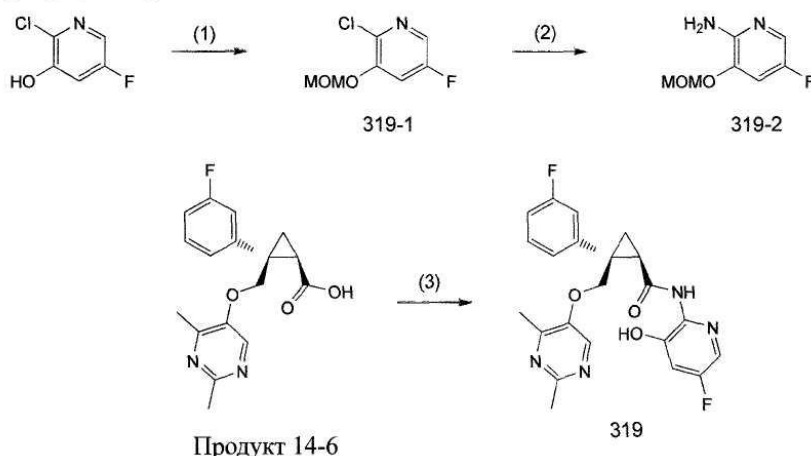
[0430]

Приклад 319

Синтез (1R,2S)-2-{{{(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси}метил}}-N-(5-фтор-3-гідроксипіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (319)

10

[Формула 94]



[0431]

(1) 2-Хлор-5-фтор-3-(метоксиметокси)піридин (319-1)

DMF-розчин (10 мл) 2-хлор-5-фтор-3-гідроксипіридину (500 мг) охолоджували до 0°C. Гідроксид натрію (60% масляна дисперсія: 149 мг) додавали до реакційного розчину та одержану суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Хлорметил-метиловий ефір (293 мкл) додавали до реакційного розчину при тій самій температурі, як описано вище, та одержану суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Діетиловий ефір та воду додавали до реакційного розчину та органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-7:3) з тим, щоб одержати титульну сполуку (598 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 3,52 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,32 (dd, J=2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=2,8, 0,8 Гц, 1H).

[0432]

(2) 5-Фтор-3-(метоксиметокси)піридин-2-амін (319-2)

Бензофенонімін (55,3 мкл), 2,2-біс(дифенілфосфіно)-1,1-бінафтил (29,3 мг), трет-бутоксид натрію (22,6 мг) та Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub> (15,3 мг) додавали до толуольного розчину (0,5 мл) сполуки 319-1 (30 мг). Реакційний розчин нагрівали до 100°C та перемішували протягом 3 годин. Діетиловий ефір додавали до реакційного розчину та одержану суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Додавали 2 М соляну кислоту (78,5 мкл) до THF-розчину (1 мл) залишку та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1 до етилацетату) з тим, щоб одержати титульну сполуку (17 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 3,49 (s, 3H), 4,52 (brs, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,09 (dd, J=9,6, 2,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J=2,6 Гц, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup>=173.

[0433]

(3) Синтез (1R,2S)-2-{{{[2,4-диметилпіримідин-5-іл]окси}метил}}-N-(5-фтор-3-гідроксипіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (319)

Продукт 14-6 (30 мг) розчиняли в DMF (0,6 мл). 5-Фтор-3-(метоксиметокси)піридин-2-амін (сполука 319-2: 17 мг), НАТУ (39,7 мг) та N,N-діізопропілетиламін (15 мкл) додавали до розчину та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після цього її нагрівали до 40°C та додатково перемішували протягом 22 годин. Додавали воду до реакційного розчину та екстрагували суміш етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок фільтрували через NH-силікагелеву подушку. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Після цього залишок розчиняли у змішаному розчиннику з THF (0,5 мл)-метанолу (0,5 мл) та додавали 5 М соляну кислоту (0,5 мл) до розчину. Реакційний розчин нагрівали до 90°C та

перемішували протягом 30 хвилин. Насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційного розчину та екстрагували суміш хлороформом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та очищали залишок за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі

(н-гептан:етилацетат=9:1-1:9) з тим, щоб одержати титульну сполуку (8,2 мг).  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,74 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,97 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,22 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,42 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,18 (dt, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,34 (dt, J=6,6, 5,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,56 (brs, 1H), 10,43 (s, 1H).

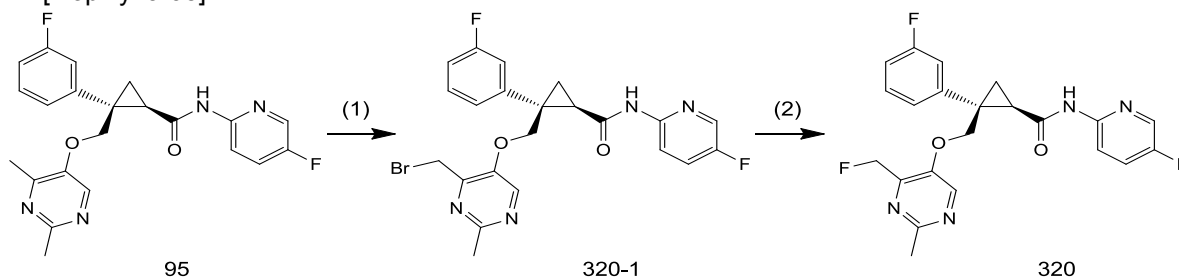
MS[M+H]<sup>+</sup>=427.

[0434]

Приклад 320

Синтез (1R,2S)-2-[[4-фторметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (320)

[Формула 95]



[0435]

(1) Синтез (1R,2S)-2-[[4-бромметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (320-1)

Бром (65,5 мкл) додавали до хлороформного розчину (15 мл) сполуки 95 (500 мг) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Насичений водний розчин тіосульфату натрію додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-7:3) з тим, щоб одержати сполуку 317-1 (153 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 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).

[0436]

(2) (1R,2S)-2-[[4-(Фторметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (320)

Фторид калію (17,8 мг) та 18-краун-6 (80,9 мг) додавали до ацетонітрильного розчину (10 мл) сполуки 320-1 (50 мг) та одержану суміш перемішували при 60°C протягом 8 годин. Температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури. Додавали воду до реакційного розчину та екстрагували суміш етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (3,03 мг).

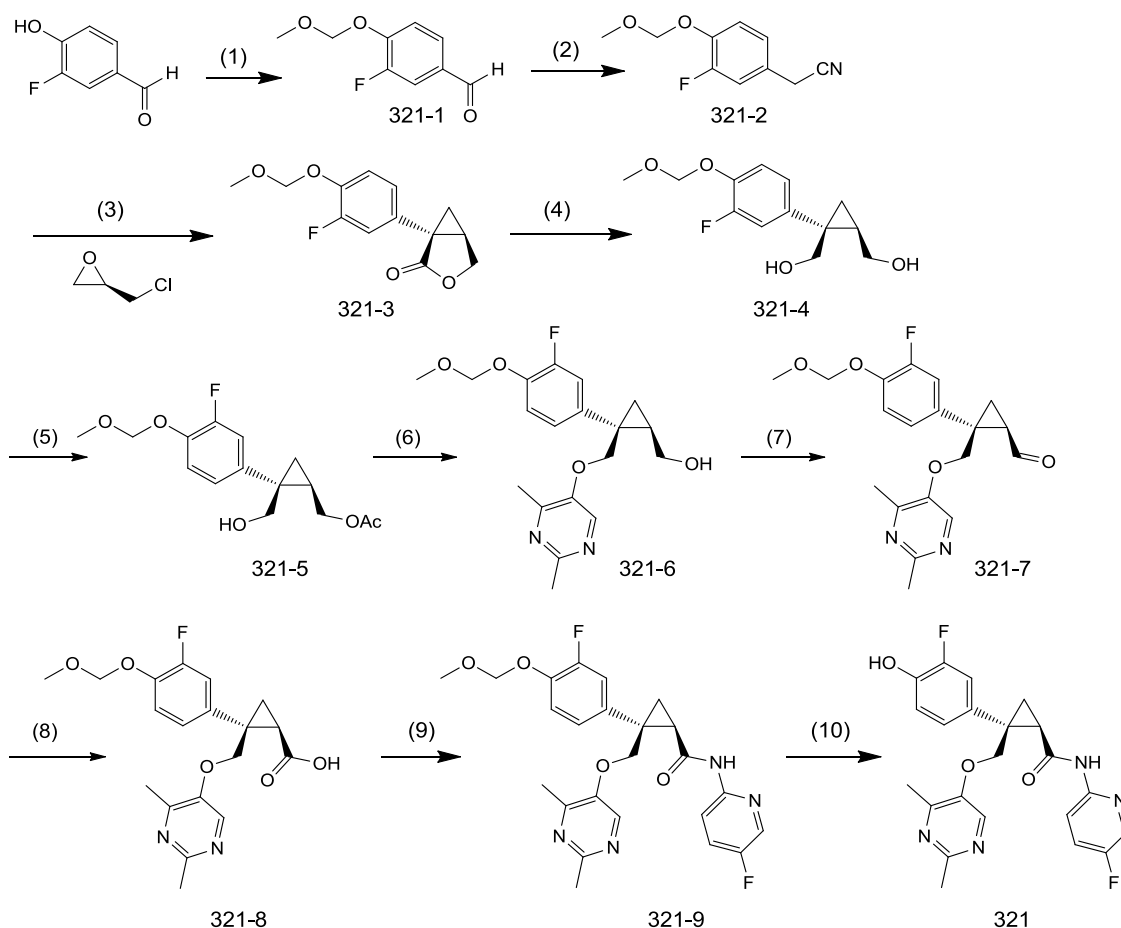
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,60-1,65 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 4,50 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,20 (dd, J=22,8, 12,0 Гц, 1H), 5,31 (dd, J=22,8, 12,0 Гц, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,30-7,43 (m, 2H), 8,02-8,10 (m, 1H), 8,14 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H).

[0437]

Приклад 321

Синтез (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (321)

[Формула 96]



[0438]

(1) 3-Фтор-4-(метоксиметокси)бензальдегід (321-1)

5 N,N-Діізопропілетиламін (23,7 мл) та хлорметил-метиловий ефір (7,76 мл) додавали до дихлорметанового розчину (130 мл) 3-фтор-4-гідроксибензальдегіду (13 г) при охолодженні на льоду та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 11 годин. Додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-7:3) з

10 тим, щоб одержати титульну сполуку (17,4 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 1H).

[0439]

(2) 2-[3-Фтор-4-(метоксиметокси)феніл]ацетонітрил (321-2)

15 Боргідрид натрію (2,15 г) додавали до розчину в метанолі-THF (20 мл-100 мл) сполуки 321-1 (17,4 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Насичений водний розчин хлориду амонію додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в дихлорметані (100 мл). Триетиламін (19,8 мл) та метансульфонілхлорид (8,05 мл) додавали до розчину при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Додавали воду до реакційного розчину та екстрагували суміш етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в ацетонітрилі (100 мл). Йодид натрію (2,83 г) та ціанід натрію (6,95 г) додавали до розчину та одержану суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин. Після цього ціанід натрію (9,27 г) та диметилсульфоксид (30 мл) додавали до реакційного розчину та одержану суміш перемішували при 100°C протягом 5 годин. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. Воду додавали до залишку та суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний

20 органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за

30

допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (11,5 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 1H), 7,20 (t, J=8,8 Гц, 1H).

5 [0440]

(3) (1S,5R)-1-[3-Фтор-4-(метоксиметокси)феніл]-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2-он (321-3)

NaHMDS (63,6 мл, 1,9 М) додавали до THF-розчину (60 мл) сполуки 321-2 (11,5 г) при перемішуванні розчину при -15°C. Одержану суміш перемішували при -15°C протягом 30 хвилин та потім додавали (R)-(-)-епіхлоргідрин (4,61 мл) до реакційної суміші. Одержану суміш 10 перемішували при -15°C протягом 1 години та потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Невелику кількість води додавали до реакційного розчину та одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Етанол (90 мл) та 1 N водний розчин гідроксиду калію (118 мл) додавали в одержаний залишок та суміш перемішували при 110°C протягом 5 годин. Температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури. Після цього додавали 15 N соляну кислоту (82,5 мл) до реакційного розчину та одержану суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. Температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури. Воду додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок промивали трет- 20 бутилметилом ефіром та потім збирали фільтруванням. Одержану тверду речовину (5,58 г) розчиняли в дихлорметані (60 мл). N,N-діізопропілетиламін (7 мл) та хлорметил-метиловий ефір (2,24 мл) додавали до розчину при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Додавали воду до реакційного розчину та екстрагували суміш етилацетатом. Одержаний органічний шар 25 промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (7,09 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,37 (t, J=5,0 Гц, 1H), 1,57-1,63 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,29 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (dd, J=9,2, 4,4 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,13-7,24 (m, 2H).

30 [0441]

(4) (1S,2R)-1-[3-Фтор-4-(метоксиметокси)феніл]циклопропан-1,2-диметанол (321-4)

Боргідрид літію (918 мг) додавали до розчину в THF-MeOH (100 мл - 20 мл) сполуки 321-3 (7,09 г) при перемішуванні розчину при -30°C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Додавали воду до реакційного розчину. Після цього додавали 35 насичений водний розчин хлориду амонію до суміші та одержану суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан/етилацетат=9: 1-3:7) з тим, щоб одержати титульну сполуку (6,94 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,77 (t, J=5,2 Гц, 1H), 1,06 (dd, J=8,6, 5,0 Гц, 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).

[0442]

(5) {(1R,2S)-2-[3-Фтор-4-(метоксиметокси)феніл]-2-(гідроксиметил)циклопропіл]}метилацетат 45 (321-5)

Вінілацетат (3,75 мл) та ліпазу від *Candida antarctica*, іммобілізовану на акриловій смолі, (SIGMA, 0,35 г) додавали до THF-розчину (20 мл) сполуки 321-4 (6,94 г) та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційний розчин фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (7,57 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,79 (t, J=5,4 Гц, 1H), 1,12 (dd, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 1,52-1,67 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,65 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,95 (d, J=12,2 Гц, 1H), 4,02 (dd, J=12,0, 10,0 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,00-7,16 (m, 3H).

[0443]

(6) {(1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-[3-фтор-4-(метоксиметокси)феніл]циклопропіл}метанол (321-6) 55

Діізопропілдикарбоксилат (6,04 мл) додавали по краплинах до THF-розчину (100 мл) сполуки 321-5 (7,57 г), трифенілфосфіну (7,99 г) та 2,4-диметил-піримідин-5-олу (3,15 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14,5 години. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. 60 Після цього до залишку додавали н-гептан/етилацетат (5/1) та одержану суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 2 годин. Утворену тверду речовину відфільтровували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-1:1). Одержану сполуку розчиняли в етанолі (50 мл). До розчину додавали 1 N водний розчин NaOH (50 мл) та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску. Після цього воду додавали до залишку та екстрагували суміш етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на NH-силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (7,4 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 0,95 (t, J=5,8 Гц, 1H), 1,15-1,30 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 2,16 (dd, J=5,2, 3,2 Гц, 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 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,08-7,22 (m, 3H), 8,00 (s, 1H).

[0444]

(7) (1R,2S)-2-((2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси)метил-2-[3-фтор-4-(метоксиметокси)феніл]циклопропанкарбальдегід (321-7)

Дихлорметановий розчин (20 мл) диметилсульфоксиду (5,8 мл) додавали по краплинах до дихлорметанового (100 мл) розчину оксалілхлориду (3,45 мл) при перемішуванні розчину при -78°C. Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 10 хвилин та потім додавали по краплинах дихлорметановий (30 мл) розчин сполуки 321-6 (7,4 г) до реакційної суміші. Одержану суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Після цього додавали триетиламін (17,1 мл) до реакційної суміші та одержану суміш перемішували протягом 2 годин при нагріванні до 0°C. Додавали воду до реакційного розчину та екстрагували суміш дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (7,8 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,50-1,70 (m, 1H), 1,95 (t, J=5,6 Гц, 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 Гц, 1H), 4,40 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 9,85 (d, J=3,2 Гц, 1H).

[0445]

(8) (1R,2S)-2-((2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси)метил-2-[3-фтор-4-(метоксиметокси)феніл]циклопропанкарбонова кислота (321-8)

2-Метил-2-бутен (11,5 мл) та дигідрофосфат натрію (3,89 г) додавали до ацетону-водного (100 мл - 25 мл) розчину сполуки 321-7 (7,8 г). Реакційний розчин охолоджували на льоду. Хлорит натрію (3,91 г) додавали до реакційного розчину та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (4,57 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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).

[0446]

(9) (1R,2S)-2-((2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси)метил-2-[3-фтор-4-(метоксиметокси)феніл]-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (321-9)

Титульну сполуку 321-9 (1,01 г) одержували реакцією сполуки 321-8 (1,00 г) та 2-аміно-5-фторпіридину (328 мг) таким самим способом, що і в прикладі 51 (з HATU в якості засобу, що реагує).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,2 Гц, 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]<sup>+</sup>=471.

[0447]

(10) (1R,2S)-2-((2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси)метил-2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (321)

5 N соляну кислоту (15 мл) додавали до THF-розчину (15 мл) сполуки 321-9 (1,01 г) та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. 5 N водний розчин гідроксиду натрію додавали до реакційного розчину при охолодженні на льоду для нейтралізації та суміш потім екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим

водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок промивали етилацетатом та збирали фільтруванням з тим, щоб одержати титульну сполуку 321 (721 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 1H), 4,59 (d, J=9,8 Гц, 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 Гц, 1H).

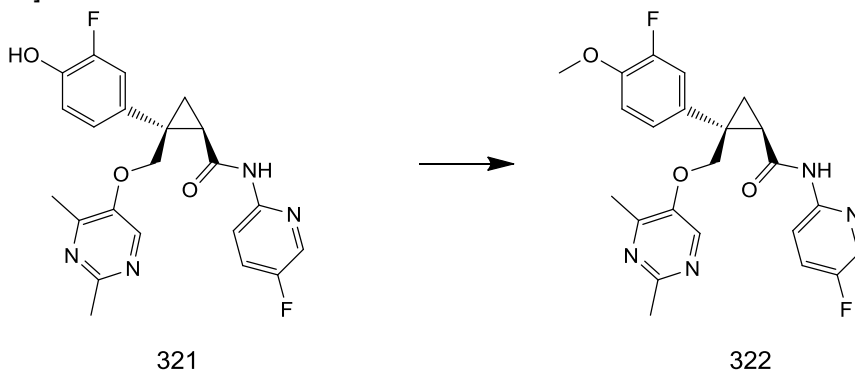
MS[M+H]<sup>+</sup>=427.

[0448]

Приклад 322

Синтез (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фтор-4-метоксифеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (322)

[Формула 97]



321

322

[0449]

Карбонат цезію (172 мг) та метилйодид (26,8 мкл) додавали до DMF-розчину (5 мл) сполуки 321 (150 мг) та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали воду до реакційного розчину та екстрагували суміш етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-2:3) з тим, щоб одержати титульну сполуку (70 мг).

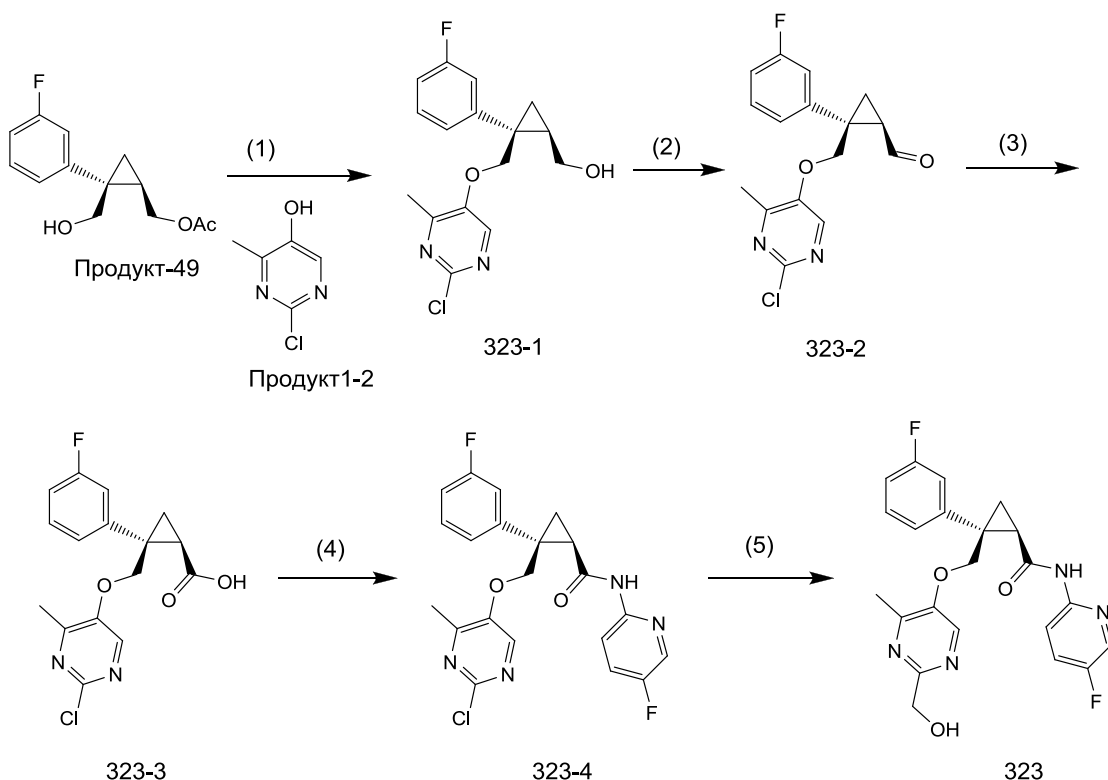
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,58 (dd, J=7,8, 5,4 Гц, 1H), 1,88 (t, J=5,4 Гц, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,89 (s, 3H), 4,38 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,93 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,06 (dd, J=9,6, 3,8 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,49 (brs, 1H).

[0450]

Приклад 323

Синтез (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[[2-(гідроксиметил-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксаміду (323)

[Формула 98]



[0451]

(1)  $\{(1R,2S)\text{-}2\text{-}[(2\text{-Хлор-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил\}\text{-}2\text{-}(3\text{-фторфеніл)циклопропіл\}метанол$  (323-1)

Діізопропілазодикарбоксилат (5,39 мл) додавали до THF-розчину (45 мл) Продукту 49 (5,58 г), Продукту 1-2 (2,81 г) та трифенілфосфіну (6,14 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Додавали невелику кількість води до реакційного розчину та одержану суміш концентрували при зниженому тиску. Додавали н-гептан/етилацетат (5/1) до одержаного залишку та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Утворену тверду речовину відфільтровували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в етанолі-THF (45 мл - 45 мл). До розчину додавали 1 N водний розчин гідроксиду натрію та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник відганяли при зниженому тиску. Після цього воду додавали до залишку та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-2:3) з тим, щоб одержати титульну сполуку (5,67 г).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 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,  $J=9,6, 3,6$  Гц, 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).

[0452]

(2)  $\{(1R,2S)\text{-}2\text{-}[(2\text{-Хлор-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил\}\text{-}2\text{-}(3\text{-фторфеніл)циклопропанкарбальдегід}$  (323-2)

Дихлорметановий розчин (25 мл) диметилсульфоксиду (5 мл) додавали по краплинах до дихлорметанового розчину (100 мл) оксалілхлориду (2,98 мл) при перемішуванні розчину при  $-78^\circ\text{C}$ . Одержану суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 10 хвилин та потім додавали по краплинах дихлорметановий розчин (25 мл) сполуки 323-1 (5,67 г) до реакційної суміші. Одержану суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Після цього додавали триетиламін (14,7 мл) до реакційної суміші та одержану суміш перемішували протягом 2 годин, при цьому вона нагрівалася до  $0^\circ\text{C}$ . Воду додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (7,12 г).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 1,69 (dd,  $J=8,4, 5,2$  Гц, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 4,24 (dd,  $J=10,0, 3,2$  Гц, 1H), 4,44 (dd,  $J=9,8, 3,4$  Гц, 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).

[0453]

(3)

(1R,2S)-2-[[2-Хлор-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-

5 фторфеніл)циклопропанкарбонова кислота (323-3)

2-Метил-2-бутен (11,7 мл) та дигідрофосфат натрію (3,98 г) додавали до ацетону-водного розчину (80 мл - 20 мл) сполуки 323-2 (7,1 г). Реакційний розчин охолоджували на льоду. Хлорит натрію (4 г) додавали до реакційного розчину та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Воду додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-3:7) з тим, щоб одержати титульну сполуку (5,77 г).

1H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 1H), 7,98 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,5H)

MS[M+H]<sup>+</sup>=337.

[0454]

(4)

(1R,2S)-2-[[2-Хлор-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-

20 фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (323-4)

Титульну сполуку синтезували реакцією карбонової кислоти 323-3 та 2-аміно-5-фторпіридину таким самим способом, що і в прикладі 51.

1H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 1H), 8,33 (brs, 1H).

[0455]

(5) (1R,2S)-2-(3-Фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[[2-гідроксиметил-4-метилпіримідин-5-іл)окси]метил]циклопропанкарбоксамід (323)

30 (Трет-бутилдиметилсилілоксиметил)три-н-бутилолово (Tetrahedron Vol. 45, № 4, 993-1006: 121 мг) та тетракістрифенілфосфінпаладій (13,4 мг) додавали до розчину в N-метилпіролідоні (2,5 мл) сполуки 323-4 (100 мг) та одержану суміш перемішували при 140°C протягом 6 годин. Температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури. Після цього THF (2 мл) та тетрабутиламонію фторид (1 М розчин THF: 232 мкл) додавали до реакційного розчину та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Воду додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (26,6 мг).

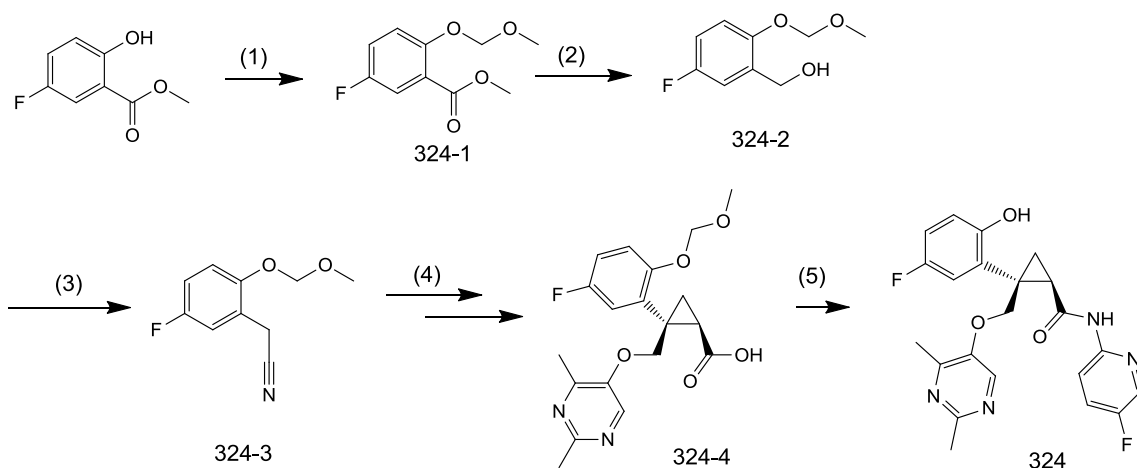
1H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,65 (dd, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 1,93 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 4,46 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,66 (2H, s), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,14-7,30 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 2H), 8,03-8,09 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,14 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,30 (brs, 1H).

[0456]

Приклад 324

Синтез (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фтор-6-гідроксифеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (324)

[Формула 99]



[0457]

(1) Метил-5-фтор-2-(метоксиметокси)бензоат (324-1)

N,N-діізопропілетиламін (15,4 мл) та хлорметил-метиловий ефір (4,91 мл) додавали до дихлорметанового (100 мл) розчину метил-5-фтор-2-гідроксибензоату (10 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (12,4 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 3,52 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H).

[0458]

(2) [5-Фтор-2-(метоксиметокси)феніл]метанол (324-2)

Алюмогідрид літію (2,2 г) додавали до THF-розчину (200 мл) сполуки 324-1 (12,4 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Лід додавали порціонно до реакційного розчину та таким чином розкладали надлишок алюмогідриду літію. Після цього додавали невелику кількість 27% водного розчину амонію та целіт до залишку та одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Сульфат магнію додавали до реакційного розчину та суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан/етилацетат=1:0-3:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (5,23 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 3,48 (s, 3H), 4,68 (d, J=6,4 Гц, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,92 (td, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H).

[0459]

(3) 2-[5-Фтор-2-(метоксиметокси)феніл]ацетонітрил (324-3)

Триетиламін (5,95 мл) та метансульфонілхлорид (2,42 мл) додавали до дихлорметанового розчину (60 мл) сполуки 324-2 (5,23 г) при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Насичений водний розчин хлориду натрію додавали до реакційного розчину та екстрагували суміш етилацетатом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли у диметилсульфоксиді (30 мл). Ціанід натрію (2,09 г) та йодид натрію (851 мг) додавали до розчину та одержану суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин. Температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури. Після цього додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували діетиловим ефіром. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-4:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (4,33 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 3,49 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H).

[0460]

(4) (1R,2S)-2-[(2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил-2-[3-фтор-6-(метоксиметокси)феніл]циклопропанкарбонова кислота (324-4)

Титульну сполуку синтезували зі сполуки 324-3 згідно зі способом з прикладу одержання 321 (3)-(8).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,47 (dd, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 1,77 (dd, J=6,2,

5,4 Гц, 1H), 2,18 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,23 (q, J=6,8 Гц, 2H), 6,95 (ddd, J=8,8, 7,6, 3,2 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=8,8, 4,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H).

[0461]

5 (5) (1R,2S)-2-[[2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-[5-фтор-2-гідроксифеніл]-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (324)

Титульну сполуку синтезували з карбонової кислоти 328-4 згідно зі способом з прикладу 3 (1)-(2).

1H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 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 Гц, 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 Гц, 1H), 8,62 (brs, 1H)

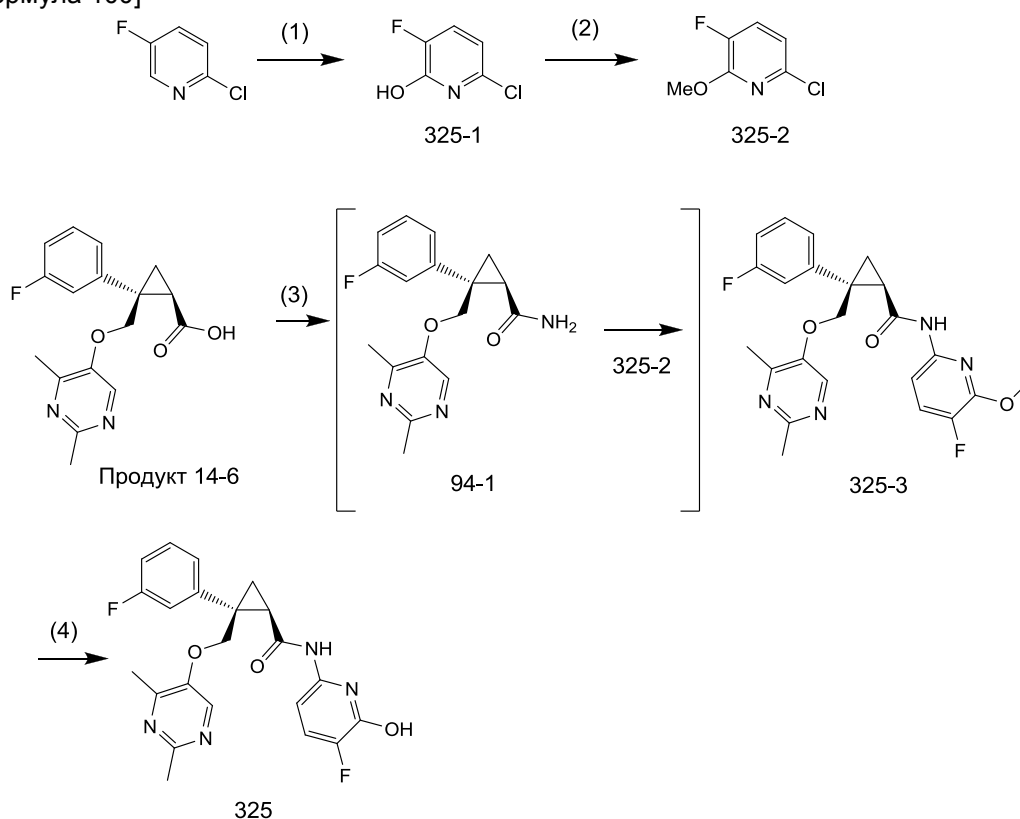
MS[M+Na]<sup>+</sup>=448.

[0462]

Приклад 325

15 Синтез (1R,2S)-2-[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-6-гідроксипіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксаміду (325)

[Формула 100]



[0463]

20 (1) 6-Хлор-3-фторпіридин-2-ол (325-1)

3-Хлорпероксибензойну кислоту (21 г) додавали до дихлорметанового розчину (200 мл) 2-хлор-3-фторпіридину (10 г) та одержану суміш перемішували при 65°C протягом 8 годин. Реакційний розчин охолоджували на льоду. Додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію до реакційного розчину та одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин. Насичений водний розчин бікарбонату натрію додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували хлороформом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали трет-бутилметиловим ефіром/н-гептаном (1/1) та тверду речовину збирали за допомогою фільтрування. Одержану тверду речовину розчиняли в THF (150 мл). Триетиламін (13,2 мл) та ангідрид трифтороцтової кислоти (33,2 мл) додавали до розчину при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додавали невелику кількість води до реакційного розчину. Після цього до суміші додавали 5 N водний розчин гідроксиду натрію при перемішуванні розчину при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційний розчин перетворювали на слабокислий шляхом додавання оцтової кислоти та потім його екстрагували етилацетатом.

Одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-1:1). Одержану тверду речовину промивали трет-бутилметиловим ефіром/н-гептаном (1/1) та потім збирали фільтруванням з тим, щоб одержати титульну сполуку (2,6 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 6,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H).

[0464]

(2) 6-Хлор-3-фтор-2-метоксипіридин (325-2)

Метилйодид (262 мкл) та карбонат срібла (1,12 г) додавали до хлороформного розчину (3 мл) сполуки 325-1 (300 мг) та одержану суміш перемішували при 40°C протягом 5 годин. Температуру реакційного розчину зменшували до кімнатної температури. Реакційний розчин фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=1:0-1:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (86 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 4,03 (s, 3H), 6,86 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=9,6, 8,0 Гц, 1H).

[0465]

(3) (1R,2S)-2-[[2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-6-метоксипіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (325-3)

Титульну сполуку синтезували зі сполуки 94-1 та сполуки 325-2 таким самим способом, що та в прикладі 73.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,61-1,67 (m, 1H), 1,92 (t, J=5,4 Гц, 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 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,4 Гц, 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 Гц, 1H), 7,94-8,03 (m, 1H).

MS[M+Na]<sup>+</sup>=441.

[0466]

(4) (1R,2S)-2-[[2,4-Диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-6-гідроксипіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід (325)

Суміш сполуки 325-3 (70 мг) та гідрохлориду піридину (367 мг) перемішували при 115°C протягом 2,5 годин. Температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури. Після цього додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш екстрагували етилацетатом. Відганяли розчинник. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат (19:1-0:1) до етилацетат:метанолу (9:1)). Одержаний очищений продукт додатково повторно очищали препаративною TLC на силікагелі (етилацетат:метанол=19:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (30 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,60-1,67 (m, 1H), 1,89 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,35 (dd, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 4,46 (dd, J=21,6, 9,6 Гц, 2H), 6,89-7,01 (m, 2H), 7,12-7,32 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 10,6 (brs, 1H).

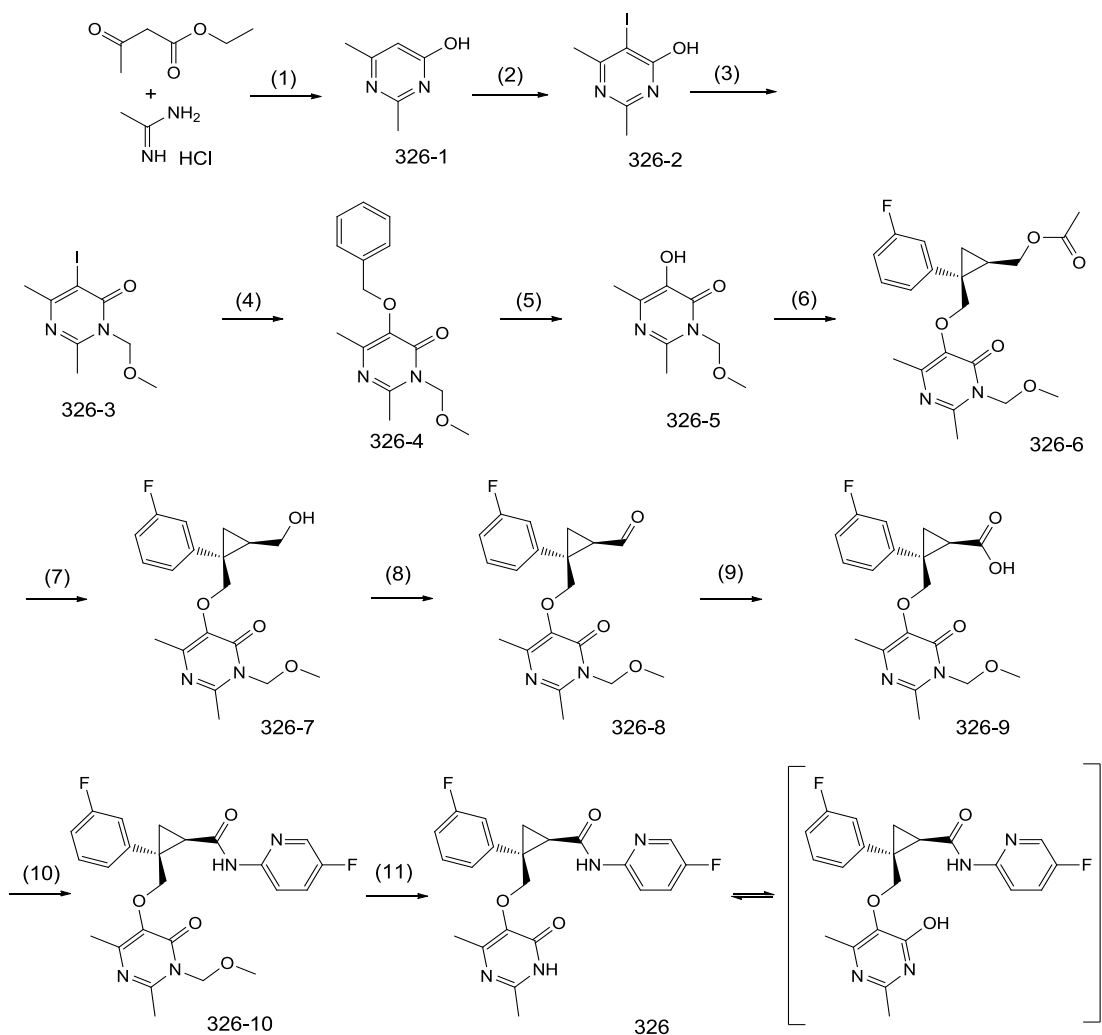
MS[M+Na]<sup>+</sup>=427.

[0467]

Приклад 326

Синтез (1R,2S)-2-[[2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду (326)

[Формула 101]



[0468]

(1) 2,6-Диметилпіримідин-4-ол (326-1)

Додавали натрій (3,6 г) порціонно в етанол (92 мл) за 2 години при перемішуванні розчину при кімнатній температурі. Після цього додавали етилацетоацетат (10 мл) та гідрохлорид ацетамідину (7,42 г) до реакційного розчину та одержану суміш перемішували при 70°C протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 9 годин та температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури. Додавали концентровану соляну кислоту до реакційного розчину з тим, щоб довести значення рН до приблизно 5. Одержану суміш концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищену титульну сполуку (25,6 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,30 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 6,17 (s, 1H).

[0469]

(2) 5-Іод-2,6-диметилпіримідин-4-ол (326-2)

Неочищену сполуку 326-1 (25,6 г) розчиняли в 1,25 N водному розчині гідроксиду натрію (140 мл). Йод (19,9 г) додавали до розчину та одержану суміш потім перемішували при 120°C протягом 2 годин. Температуру реакційного розчину повертали до кімнатної температури та реакційний розчин потім екстрагували хлороформом. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (14,5 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 2,49 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 12,8 (brs, 1H).

[0470]

(3) 5-Іод-3-(метоксиметил)-2,6-диметилпіримідин-4(3H)-он (326-3)

N,N-діізопропілетиламін (13,1 мл) додавали до дихлорметанового розчину (100 мл) сполуки 326-2 (14,5 г). Хлорметил-метиловий ефір (4,85 мл) додавали до реакційного розчину при перемішуванні розчину при -40°C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Додавали воду до реакційного розчину та суміш екстрагували

дихлорметаном. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=19:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (10,6 г) та 5-йод-4-(метоксиметокси)-2,6-диметилпіримідин (2,55 г).

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 2,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 5,52 (s, 2H).

[0471]

(4) 5-(Бензилокси)-3-(метоксиметил)-2,6-диметилпіримідин-4(3H)-он (326-4)

10 Сполуку 326-3 (4,78 г) розчиняли в толуолі (130 мл). Карбонат цезію (10,6 г), 1,10-фенантролін (4,41 г) та йодид міді (3,1 г) додавали до розчину та одержану суміш перемішували протягом 5 хвилин. Після цього бензиловий спирт (5,28 мл) додавали до реакційної суміші. Одержану суміш перемішували при 110°C протягом 5 діб. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі

15 (н-гептан:етилацетат=19:1-1:2) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,42 г).

$\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+=275$ .

[0472]

(5) 5-Гідрокси-3-(метоксиметил)-2,6-диметилпіримідин-4(3H)-он (326-5)

20 Сполуку 326-4 (1,42 г) розчиняли в етилацетаті (30 мл). До розчину додавали паладій на вугіллі (700 мг) та одержану суміш перемішували в атмосфері водню протягом 1 години. Фільтрували реакційну суміш через целіт та фільтрат концентрували при зниженому тиску, щоб одержати неочищену титульну сполуку (954 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (частин на мільйон): 2,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,07 (brs, 1H).

25 [0473]

(6) [(1R,2S)-2-(3-Фторфеніл)-2-({[1-(метоксиметил)-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл]окси}метил)циклопропіл]метилацетат (326-6)

30 THF-розчин (5 мл) Продукту 49 (1,36 г) додавали до THF-розчину (15 мл) сполуки 326-5 (954 мг). Після цього додавали трифенілфосфін (1,63 г) до суміші та діізопропілазодикарбоксилат (1,9 М, 3,27 мл) додавали по краплинах до суміші при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при такій самій температурі, як описано вище, протягом 2 годин, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (1,0 г).

35  $\text{MS}[\text{M}+\text{Na}]^+=427$ .

[0474]

(7) 5-({[1-(1R,2S)-2-(3-Фторфеніл)-2-(гідроксиметил)циклопропіл]метокси}-3-(метоксиметил)-2,6-диметилпіримідин-4(3H)-он (326-7)

40 Додавали 2 N водний розчин гідроксиду натрію (1,36 мл) до етанольного розчину (10 мл) сполуки 326-6 (1,0 г). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього додавали воду до реакційного розчину та додавали хлороформ до одержаної суміші для здійснення розділення рідини та екстракції. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію. Його концентрували при зниженому тиску та одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=2:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (895 мг).

45  $\text{MS}[\text{M}+\text{Na}]^+=385$ .

[0475]

(8) (1R,2S)-2-(3-Фторфеніл)-2-({[1-(метоксиметил)-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл]окси}метил)циклопропанкарбальдегід (326-8)

50 Реактив Десса-Мартіна додавали до дихлорметанового (15 мл) розчину сполуки 326-7 (895 мг) при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та змішаний розчин водного розчину бікарбонату натрію-водного розчину сульфату натрію потім додавали до реакційної суміші при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували у цьому стані протягом 30 хвилин та потім додавали дихлорметан до реакційної суміші для здійснення розділення рідини та екстракції. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=3:1-0:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (779,5 мг).

$\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+=361$ .

60 [0476]

(9) (1R,2S)-2-(3-Фторфеніл)-2-([1-(метоксиметил)-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл]окси)метил)циклопропанкарбонова кислота (326-9)

2-Метил-2-бутен (1,14 мл), дигідрофосфат натрію (389 мг) та хлорит натрію (305 мг) додавали до змішаного розчинника з ацетону-води (8 мл - 2 мл) для сполуки 326-8 (779 мг). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього до реакційного розчину додавали воду та додавали хлороформ до реакційного розчину для здійснення розділення рідини та екстракції. Невелику кількість 1 N соляної кислоти додавали до одержаного екстракту та додатково додавали хлороформ до реакційного розчину для здійснення розділення рідини та екстракції. Одержаний органічний шар сушили над сульфатом магнію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску з тим, щоб одержати неочищений продукт титульної карбонової кислоти (814 мг).

MS[M+H]<sup>+</sup>=377.

[0477]

(10) (1R,2S)-2-(3-Фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-([1-(метоксиметил)-2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл]окси)метил)циклопропанкарбоксамід (326-10)

2-Аміно-5-фторпіридин (17,9 мг), HATU (60,7 мг) та N,N-діізопропілетиламін (27,7 мкл) додавали до дихлорметанового (13 мл)-DMF (2,6 мл) змішаного розчину сполуки 326-9 (50 мг). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та потім контролювали реакцію за допомогою LC-MS. 2-Аміно-5-фторпіридин додатково додавали в кількості 2 еквівалентів (30 мг) та одержану суміш перемішували при 90°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду до реакційного розчину та діетиловий ефір додавали до одержаної суміші для здійснення розділення рідини та екстракції. Одержаний органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан:етилацетат=9:1-1:2) з тим, щоб одержати титульну сполуку (41 мг).

MS[M+Na]<sup>+</sup>=493.

[0478]

(11) (1R,2S)-2-([(2,4-Диметил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-іл)окси]метил)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід (326)

Змішаний розчин етанолу (3 мл)-концентрованої соляної кислоти (1 мл) сполуки 330-10 (150 мг) перемішували при 90°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали по краплинах 1 N водний розчин гідроксиду натрію до реакційного розчину. Осаджені кристали фільтрували, промивали водою та потім промивали розчином трет-бутилметилового ефіру-гептану (1:1). Кристали, які зібрали фільтруванням, сушили при зниженому тиску з тим, щоб одержати титульну сполуку (62 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,33 (dd, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 1,52 (t, J=4,4 Гц, 1H), 1,74 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,62 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,22 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,80 (d, J=11,2 Гц, 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 Гц, 1H), 11,1 (s, 1H), 12,2 (brs, 1H).

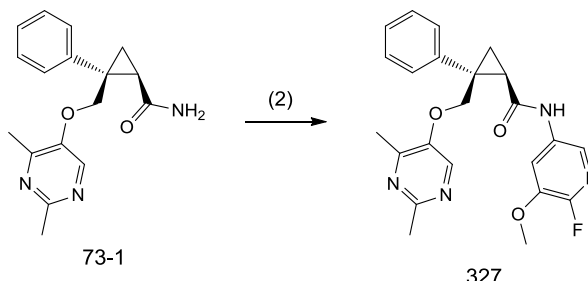
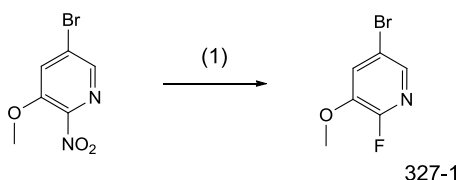
MS[M+Na]<sup>+</sup>=449.

[0479]

Приклад 327

Синтез (1R,2S)-2-([(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил)-N-(6-фтор-5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (327)

[Формула 102]



[0480]

(1) Синтез 3-бром-6-фтор-5-метоксипіридину (327-1)

5 Фторид тетрабутиламонію (1,0 М розчин у THF: 3,9 мл) додавали до DMF-розчину (5 мл) 5-бром-3-метокси-2-нітропіридину (CAS № 152684-26-9) (450 мг) та одержану суміш перемішували при 70°C протягом 72 годин. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури. Воду додавали до реакційного розчину та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію та потім фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі

10 (н-гептан:етилацетат=10:1-2:1) з тим, щоб одержати титульну сполуку (258 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 3,91 (s, 3H), 7,39 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,80 (t, J=2,4 Гц, 1H).

[0481]

15 (2) Синтез (1R,2S)-2-([(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фтор-5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду (327)

1,4-Діоксановий розчин (3 мл) карбоксаміду 73-1 (50 мг), сполуки 327-1 (48 мг), xantphos (29 мг), трифосфату калію (71 мг) та Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub> (15 мг) нагрівали до 100°C та перемішували протягом 15 годин. Додавали воду до реакційного розчину та одержану суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим водним розчином

20 хлориду натрію, потім сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (н-гептан до н-гептан:етилацетату=1:2) з тим, щоб одержати титульну сполуку (5,9 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (частин на мільйон): 1,65 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 1,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,10 (dd, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,46 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,54 (t, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (brs, 1H), 7,93 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H).

MS[M+Na]<sup>+</sup>=423.

[0482]

30 Тестовий приклад

1. Вимірювання здатності зв'язування з орексиновим рецептором

Аналіз проводили із застосуванням покритого аглютиніном із проростків пшениці 96-лункового планшета Flash Plate (PerkinElmer). Об'єм однієї лунки, яку аналізували, становив 100 мкл, та композиція реакційного розчину була наступною:

35 25 mM HEPES (pH 7,5), 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 4,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5% BSA (бичачий сироватковий альбумін), 0,1% азид натрію, 0,05% Tween-20 та 0,2% DMSO.

Клітинні мембрани одержували з рекомбінантних клітин CHO, що експресували OX2 або OX1. Клітинні мембрани використовували у кількості 5 мкг білка/аналіз. Тестову сполуку в різних концентраціях та 0,2 нМ [<sup>125</sup>I]-OX-A в якості міченої речовини додавали до клітинних мембран, а потім дозволяли реагувати при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після завершення реакції реакційний розчин повністю зливали, а лунки потім промивали один раз 200 мкл промивного буфера (25 mM HEPES (pH 7,5), 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5% BSA, 0,1% азид натрію, 0,05% Tween-20 та 525 mM хлорид натрію). Зрештою, радіоактивність кожної лунки вимірювали із застосуванням сцинтиляційного лічильника (TopCount, PerkinElmer). Одержані

результати показані у вигляді значень IC50 (нМ) у наступній таблиці.  
[0483]

[Таблиця 73-1]

Приклад №	OX1 (IC50), нМ	OX2 (IC50), нМ	Приклад №	OX1 (IC50), нМ	OX2 (IC50), нМ	Приклад №	OX1 (IC50), нМ	OX2 (IC50), нМ
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

[0484]

[Таблица 73-2]

Приклад №	ОХ1 (IC50), нМ	ОХ2 (IC50), нМ	Приклад №	ОХ1 (IC50), нМ	ОХ2 (IC50), нМ	Приклад №	ОХ1 (IC50), нМ	ОХ2 (IC50), нМ
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

[0484]

[Таблиця 73-3]

Приклад №	OX1 (IC50), нМ	OX2 (IC50), нМ	Приклад №	OX1 (IC50), нМ	OX2 (IC50), нМ	Приклад №	OX1 (IC50), нМ	OX2 (IC50), нМ
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

[0486]

## 2. Вимірювання антагонізму (PLAP-аналіз)

- 5 Антагоністичну дію сполуки згідно із даним винаходом щодо попередження активації OX2 та OX1 орексином-А (OX-A), який є природним пептидним агоністом, вимірювали із застосуванням клітинного репортерного аналізу. Використовували клітинну лінію HEK-293 (№ доступу NM\_001526.3), що експресує генетично рекомбінантний OX2 людини, або клітинну лінію HEK-293 (№ доступу NM\_001525.2), що експресує генетично рекомбінантний OX1 людини, які
- 10 містили pBabeCLIN в якості вектора експресії. Клітини висівали зі щільністю 10000 клітин/лунка у 96-лунковий планшет без покриття на середовище Ігла в модифікації Дульбекко (№D6046 в каталозі Sigma: яке містило 10% об./об. інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки). Клітини культивували при 37°C протягом ночі для того, щоб вони могли прикріпитися до планшета. Наступного дня клітини інкубували зі сполукою згідно із даним
- 15 винаходом, розчиною у середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (№A8806 в каталозі Sigma: яке містило 0,1% ваг./об. бичачого сироваткового альбуміну), та додавали до планшета із клітинами до досягнення кінцевої концентрації 0,1% диметилсульфоксиду.
- Одержану таким чином суміш інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього OX-A людини та форсколін розчиняли в такому самому середовищі, як описано вище, яке
- 20 містило альбумін фетальної бичачої сироватки, та середовище потім додавали до клітин з одержанням у результаті кінцевої концентрації 300 нМ форсколіну. Потім клітини культивували при 37°C протягом приблизно 18-24 годин. Під час культивування у результаті активації орексинового рецептора та наступного дозозалежного зростання концентрації внутрішньоклітинного кальцію репортерний фермент, плацентарна лужна фосфатаза (PLAP), експресувався під контролем промотора CRE x4 + VIP у векторі pBabeCLcre4vPdNN та секретувався у супернатант культурального середовища. Наступного дня активність
- 25 репортерного ферменту визначали шляхом змішування 5 мкл супернатанта культурального середовища з 20 мкл буфера для визначення (що містить 1,34 г/л бікарбонату натрію, 1,27 г/л карбонату натрію та 0,2 г/л гептагідрату сульфату магнію у воді) та 25 мкл реактиву Lumi-Phos530 (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) з наступним інкубуванням одержаної суміші, захищеної від світла, при кімнатній температурі протягом 2 годин перед здійсненням вимірювання люмінесценції (ARVO Reader, PerkinElmer). Значення Kd OX-A людини по відношенню до кожного рецептора вимірювали за допомогою титрування від 0 до 300 нМ. Потім значення IC50 для сполуки згідно із даним винаходом відносно активності 1 нМ OX-A людини перетворювали на значення Ki (нМ) за допомогою рівняння Ченга-Пруссова. Одержані значення
- 30 Ki (нМ) показані у наступній таблиці.

[0487]

[Таблиця 74]

Приклад№	OX1 (Ki), нМ	OX2 (Ki), нМ	Приклад№	OX1 (Ki), нМ	OX2 (Ki), нМ	Приклад№	OX1 (Ki), нМ	OX2 (Ki), нМ
1	157	10	66	>667	34	129	0,97	0,06
16	80	5,4	67	>667	57	139	113	1,7
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	147	9,4	186	87	3,4
61	>667	26	119	21	0,6	240	18	0,91
64	133	6,3	120	273	5,7	263	193	8,6
65	>667	60	121	26	0,3			

[0488]

3. Експеримент із впливу на сон

- 5 В якості способу вимірювання впливу сполуки згідно із даним винаходом на час сну здійснювали дослідження електроенцефалограми (EEG) та електроміограми (EMG) на мишах (C57BL/6NCrCrLj).

- 10 Для вимірювання мозкових хвиль та м'язових імпульсів здійснювали уживлення електродів EEG та EMG окремим мишам та мишей потім утримували в умовах, в яких вони могли вільно рухатися та звикнути до окремих кліток для запису, протягом 1 тижня або довше. Після цього підсилені сигнали EEG та EMG записували у цифровій формі.

Миші одержували шляхом перорального введення або середовище, або тестову сполуку у середовищі, після чого характеристику сон/неспанья мишей записували протягом 3 годин.

- 15 Щодо аналізу сну використовували програмне забезпечення для автоматичного аналізу від Kissei Comtec Co., Ltd. для детального аналізу частоти EEG та активності сигналів EMG та для визначення станів сну та неспанья. Після цього розраховували сумарний час сну за 3 години.

Вплив даної сполуки на збільшення часу сну оцінювали як різницю між часом сну у день введення середовища та часом сну у наступний день після введення лікарського засобу. Одержані результати показані в наступній таблиці.

- 20 [0489]

[Таблиця 75]

Приклад №	Збільшений час сну, 10 мг/кг (хв./3 години)	Приклад №	Збільшений час сну, 10 мг/кг (хв./3 години)	Приклад №	Збільшений час сну, 10 мг/кг (хв./3 години)
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		

[0490]

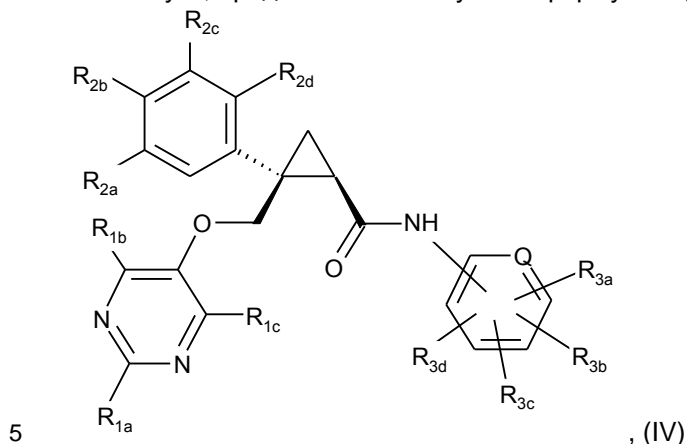
- 25 Крім того, з-поміж вищенаведених сполук сполуки з прикладів 1, 51, 82, 95, 129 та 240 перорально вводили мишам у дозі 0,3, 1, 3, 10, 30 або 100 мг/кг та вимірювали подовження часу сну кожною сполукою (див. діаграму, що додається). Мінімальну ефективну дозу (MED; мг/кг) одержували, виходячи із сумарного часу сну мишей за три години після введення. Одержані результати становили 30, 3, 1-3,  $\geq 1$ , 1-3 та 10 мг/кг для сполук із прикладів 1, 51, 82, 95, 129 та 240, відповідно.

- 30 [0491]

Як більш детально описано вище, циклопропанові сполуки згідно із даним винаходом, їх фармацевтично прийнятна сіль або сольват проявляють антагонізм до орексинового рецептора, сприяють збільшенню часу сну та, отже, мають потенціал застосовності для лікування розладу сну, наприклад безсоння, внаслідок антагонізму до орексинового рецептора.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена наступною формулою (IV), або її фармацевтично прийнятна сіль:

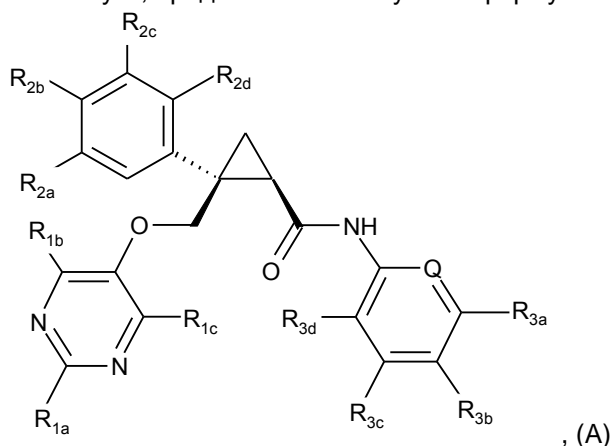


де

Q являє собою -CH- або атом азоту,  
кожний із R<sub>1a</sub> та R<sub>1b</sub> незалежно являє собою C<sub>1-6</sub>алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub>алкільну групу,  
гідроксі-C<sub>1-6</sub>алкільну групу або C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкільну групу,

10 R<sub>1c</sub> являє собою атом водню або гідроксильну групу,  
кожний із R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> та R<sub>2d</sub> незалежно являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну  
групу, C<sub>1-6</sub>алкільну групу, C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу або галоген-C<sub>1-6</sub>алкільну групу або ціаногрупу, та  
кожний із R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub> та R<sub>3d</sub> незалежно являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну  
15 групу, C<sub>1-6</sub>алкільну групу, C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, галоген-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкільну  
групу, ціаногрупу або ціано-C<sub>1-6</sub>алкільну групу.

2. Сполука, представлена наступною формулою (A), або її фармацевтично прийнятна сіль:

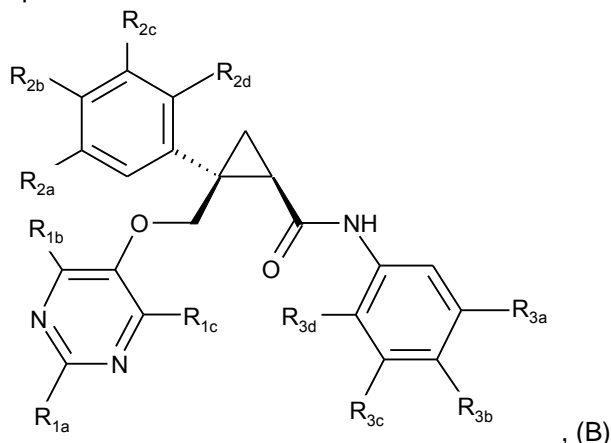


де

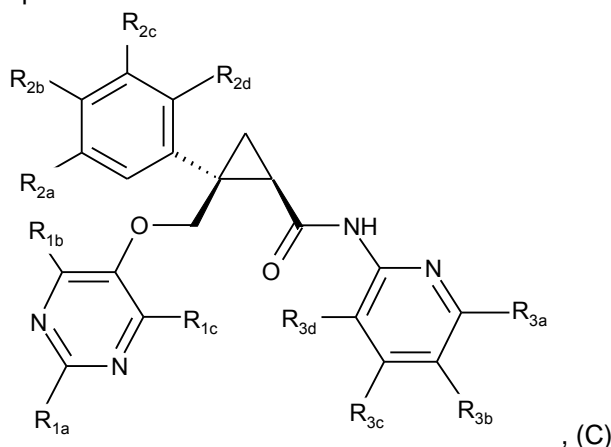
Q являє собою -CH- або атом азоту,

20 якщо Q являє собою -CH-,  
кожний із R<sub>1a</sub> та R<sub>1b</sub> незалежно являє собою C<sub>1-6</sub>алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub>алкільну групу або  
C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкільну групу,  
R<sub>1c</sub> являє собою атом водню,  
кожний із R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> та R<sub>2d</sub> незалежно являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub>алкільну  
25 групу, C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу або галоген-C<sub>1-6</sub>алкільну групу,  
кожний із R<sub>3a</sub> та R<sub>3c</sub> незалежно являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub>алкільну групу,  
галоген-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, C<sub>1-6</sub>алкоксигрупу, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, ціаногрупу або  
ціано-C<sub>1-6</sub>алкільну групу,  
R<sub>3b</sub> являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1-6</sub>алкільну групу, галоген-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, C<sub>1-6</sub>  
30 алкоксигрупу або C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, та  
R<sub>3d</sub> являє собою атом водню або атом фтору,  
або, якщо Q являє собою атом азоту,

кожний із  $R_{1a}$  та  $R_{1b}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу, гідроксі- $C_{1-6}$ алкільну групу або  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 $R_{1c}$  являє собою атом водню або гідроксильну групу,  
 кожний із  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$  та  $R_{2d}$  незалежно являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну  
 5 групу,  $C_{1-6}$ алкільну групу,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу або галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 $R_{3a}$  являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну групу,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу або  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 $R_{3b}$  являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну групу або галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 $R_{3c}$  являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу або ціаногрупу, та  
 10  $R_{3d}$  являє собою атом водню.  
 3. Сполука за п. 1 або п. 2, яка представлена наступною формулою (B), або її фармацевтично прийнятна сіль:



де  
 кожний із  $R_{1a}$  та  $R_{1b}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу або  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 $R_{1c}$  являє собою атом водню,  
 кожний із  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$  та  $R_{2d}$  незалежно являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну  
 20 групу,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу або галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 кожний із  $R_{3a}$  та  $R_{3c}$  незалежно являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу, ціаногрупу або  
 ціано- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 $R_{3b}$  являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу або  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу, та  
 25  $R_{3d}$  являє собою атом водню або атом фтору.  
 4. Сполука за п. 1 або п. 2, яка представлена наступною формулою (C), або її фармацевтично прийнятна сіль:



де  
 $R_{1a}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу або гідроксі- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 $R_{1b}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу, гідроксі- $C_{1-6}$ алкільну групу або  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу,  
 $R_{1c}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу, гідроксі- $C_{1-6}$ алкільну групу або  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу,

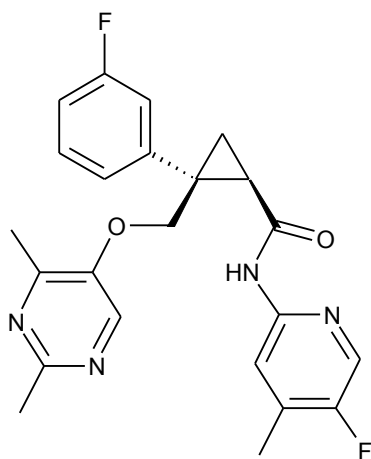
- $R_{1c}$  являє собою атом водню або гідроксильну групу, кожний із  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$  та  $R_{2d}$  незалежно являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу,  $C_{1-6}$ алкільну групу,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу або галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  $R_{3a}$  являє собою замісник, вибраний із атома водню, атома галогену,  $C_{1-6}$ алкільної групи,  $C_{1-6}$ алкоксигрупи та  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільної групи,  $R_{3b}$  являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну групу або галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  $R_{3c}$  являє собою атом водню, атом галогену,  $C_{1-6}$ алкільну групу, галоген- $C_{1-6}$ алкільну групу,  $C_{1-6}$ алкоксигрупу або  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкільну групу, та  $R_{3d}$  являє собою атом водню.
5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R_{1a}$  являє собою метильну групу,  $R_{1b}$  являє собою метильну групу, етильну групу, гідроксиметильну групу, метоксиметильну групу або метоксietiльну групу, та  $R_{1c}$  являє собою атом водню.
6. Сполука, яка вибрана з наступних сполук, або її фармацевтично прийнятна сіль:
- 1) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 2) (1R,2S)-N-(5-хлорпіридин-2-іл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 3) (1R,2S)-N-[3-(диметиламіно)феніл]-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 4) (1R,2S)-N-(3-хлорфеніл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 5) (1R,2S)-N-(3-ціано-4-фторфеніл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 6) (1R,2S)-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 7) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(3-метоксифеніл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 8) (1R,2S)-N-[3-(ціанометил)феніл]-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 9) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-феніл-N-[3-(трифторметил)феніл]циклопропанкарбоксамід,
  - 10) (1R,2S)-N-(5-хлор-4-метилпіридин-2-іл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 11) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 12) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-[5-фтор-4-(метоксиметил)піридин-2-іл]-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 13) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 14) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,
  - 15) (1R,2S)-N-(3,4-дифторфеніл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,
  - 16) (1R,2S)-N-(4-хлорпіридин-2-іл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,
  - 17) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксиметилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,
  - 18) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,
  - 19) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-фенілциклопропанкарбоксамід,
  - 20) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-N-(5-фтор-4-метоксипіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,
  - 21) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід,
  - 22) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,
  - 23) (1R,2S)-2-[[[2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил]-2-(4-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід,

- [illegible]

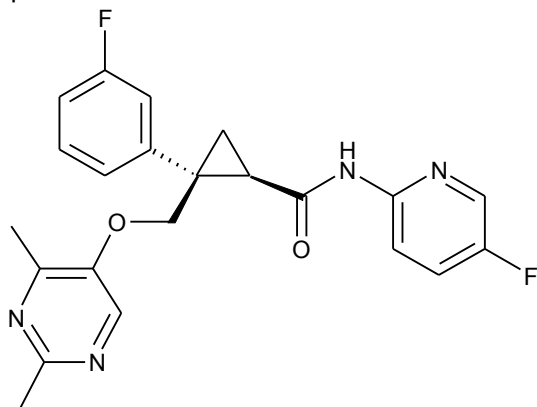
- [illegible]

- [illegible]

- 114) (1R,2S)-N-(3,4-фторпіридин-2-іл)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,  
 115) (1R,2S)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-[N-(2-метил-4-трифторметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]циклопропанкарбоксамід,  
 5 116) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фтор-5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 117) (1R,2S)-N-(2-хлорпіридин-4-іл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 118) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фторпіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 10 119) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 120) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фторпіридин-3-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,  
 15 121) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-N-(5-метоксипіридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід,  
 122) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(6-фтор-5-метилпіридин-3-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,  
 123) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(4-фторфеніл)-N-(5-метоксипіридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід,  
 20 124) (1R,2S)-N-(5-ціанопіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)-2-[(4-метоксиметил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}циклопропанкарбоксамід,  
 125) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)етил]-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 25 126) (1R,2S)-2-[N-(2,4-диметилпіримідин-5-іл)метиламінометил]-N-(4-фторфеніл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,  
 127) (1R,2S)-2-[(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 128) (1R,2S)-2-[(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(4-фторфеніл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід та  
 30 129) (1R,2S)-2-[(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 7. Сполука, яка вибрана із наступних сполук, або її фармацевтично прийнятна сіль:  
 1) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фторпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 35 11) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід,  
 14) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід,  
 40 21) (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід,  
 31) (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід і  
 89) (1R,2S)-2-[(4-етил-2-метилпіримідин-5-іл)окси]метил}-2-(3-фторфеніл)-N-(піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід.  
 45 8. (1R,2S)-2-[(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил}-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)-2-(3-фторфеніл)циклопропанкарбоксамід, представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:

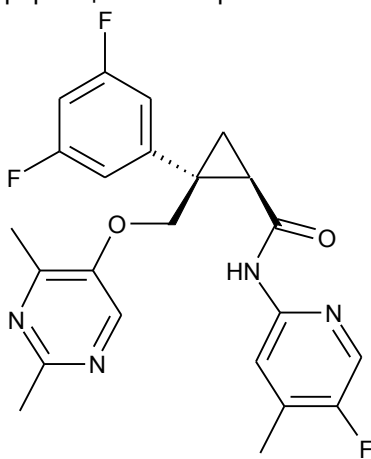


9. (1R,2S)-2-([(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил)-2-(3-фторфеніл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід, представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:



5

10. (1R,2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-([(2,4-диметилпіримідин-5-іл)окси]метил)-N-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід, представлений наступною формулою, або його фармацевтично прийнятна сіль:



10 11. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятну сіль.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, що призначена для лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, де зазначений розлад сну являє собою безсоння.

15 14. Спосіб лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора, за яким вводять сполуку за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятну сіль суб'єкту, який цього потребує.

15. Спосіб за п. 14, де зазначений розлад сну являє собою безсоння.

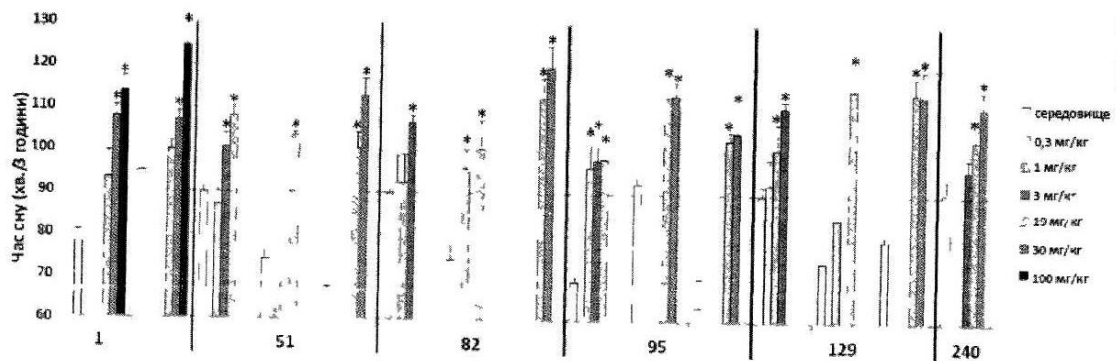
16. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як активного інгредієнта фармацевтичної композиції.

17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 16, де зазначена фармацевтична композиція призначена для лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора.

18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, де зазначений розлад сну являє собою безсоння.

19. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві фармацевтичної композиції для лікування розладу сну, щодо якого ефективний антагонізм до орексинового рецептора.

20. Застосування за п. 19, де зазначений розлад сну являє собою безсоння.



\* вказує на статистичну значимість порівняно із групою з середовищем ( $P = 0.05$ )

Фіг.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601