



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026159

(51)<sup>7</sup> C07D 491/18; A61K 31/415; A61K 31/4245; C07D 493/08; A61K 31/506; A61P 19/02; A61K 31/352; A61K 31/44 (13) B

(21) 1-2016-04663

(22) 12/05/2015

(86) PCT/US2015/030303 12/05/2015

(87) WO 2015/175487 19/11/2015

(30) 61/992,815 13/05/2014 US

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/05/2017 350A

(73) NOVARTIS AG (CH)

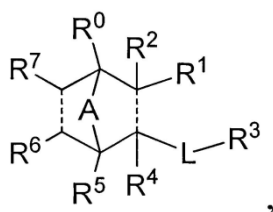
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) CHOI, Ha-Soon (KR); LAJINESS, James Paul (US); NATALA, Srinivasa Reddy (US); NGUYEN, Bao (US); PETRASSI, Hank Michael James (US); WANG, Zhicheng (CN).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ GÂY CẢM ỨNG QUÁ TRÌNH TẠO SỤN

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



hoặc muối dược dụng, chất hồ biến, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó các thông số là như được định nghĩa ở đây. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất này cho việc điều trị tổn thương khớp hoặc chấn thương khớp ở động vật có vú, và để cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, dược phẩm chứa các hợp chất này để điều trị tổn thương khớp do chấn thương khớp và viêm khớp ở động vật có vú.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Thoái hóa khớp (OA) là rối loạn cơ xương phổ biến nhất. Khoảng 40 triệu người Mỹ đang mắc phải và con số này được dự báo là tăng đến 60 triệu trong hai mươi năm tới do sự già hóa dân số và sự tăng tuổi thọ, khiến cho bệnh này là nguyên nhân dẫn đến sự tàn phế đứng thứ tư. OA được đặc trưng bởi sự cố thoái hóa từ từ của khớp bao gồm cả sụn khớp (gồm tế bào và chất nền mà tạo ra sự bôi trơn và sự đệm cho khớp) và xương dưới sụn ở dưới sụn khớp. OA có thể được xem là hậu quả của nhiều yếu tố gây bệnh khác nhau. Ví dụ, có thể do căng thẳng cơ sinh học bất thường hoặc sự bất thường về di truyền hoặc mắc phải của sụn khớp hoặc xương. Các liệu pháp trị liệu OA hiện nay bao gồm giảm đau bằng NSAID dùng qua đường miệng hoặc chất ức chế xyclooxygenaza 2 (COX-2) chọn lọc, tiêm trong khớp (IA) bằng các chất chẳng hạn như corticosteroid và hyaluronan, và phương pháp phẫu thuật.

Tổn thương khớp, ví dụ, chấn thương khớp cấp tính, chẳng hạn như rách sụn chêm hoặc dây chằng, hoặc gãy xương trong khớp có thể cũng dẫn đến viêm khớp, ví dụ, viêm khớp sau chấn thương. Bởi vì sụn khớp có khả năng bị hạn chế đối với sửa chữa, nên thậm chí tổn thương nhỏ không phát hiện được đôi khi có thể trở nên tồi tệ hơn theo thời gian và dẫn đến OA. Các phương pháp điều trị hiện nay đối với chấn thương khớp có thể bao gồm phẫu thuật và các quy trình xâm lấn khác tập trung vào sự tái tạo khớp bị tổn thương cũng như điều trị bằng các chất để làm giảm đau và giảm viêm.

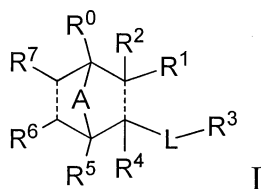
Tế bào gốc trung mô (MSCs) có mặt ở sụn khớp trưởng thành và khi được phân lập có thể được lập trình in vitro để trải qua sự biệt hóa thành tế bào sụn và các dòng tế bào gốc trung mô khác, và có thể được sử dụng để tái tạo sụn. Một phần, quy trình này được điều hòa các yếu tố tăng trưởng (TGFβs, BMPs), tình trạng huyết thanh và sự tiếp xúc tế bào-tế bào. WO2011/008773 mô tả chế phẩm peptit và việc sử dụng

các chế phẩm đó để điều trị hoặc phòng ngừa viêm khớp và chấn thương khớp và để cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn. Ngoài ra, WO2012/129562 mô tả các hợp chất phân tử nhỏ, chế phẩm và việc sử dụng các chế phẩm này để cải thiện viêm khớp và chấn thương khớp và để cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn.

Mặc dù các phương pháp phẫu thuật, và công nghệ tái tạo đã tạo ra sự tiến bộ nhất định trong sự phục hồi sụn, làm chậm sự thoái hóa, và trong việc sửa chữa đã được cải thiện tổn thương khớp, nhu cầu liên tục tồn tại đối với sự cải tiến chế phẩm và phương pháp đối với sự tái tạo sụn có hiệu quả, cải tiến sự điều trị tổn thương khớp và sự cải thiện hoặc phòng ngừa OA.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế do đó đề cập đến hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng; trong đó

“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

A là  $CR^{8a}R^{8b}$ ,  $NR^9$ , hoặc O; trong đó  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  và  $R^9$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

L là  $*-C(O)NR^{10}$  - hoặc  $*-C(O)O-$ , trong đó “\*” là điểm gắn kết của L với vòng hai vòng chứa A, và  $R^{10}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^0$  được chọn từ hydro và  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ halo, xyano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ ,  $-C(O)ONR^{12a}R^{12b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxyclyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó

$R^{11}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{12a}$  và  $R^{12b}$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập được chọn từ halo,

xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó

$R^{13}$  được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thể heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, và hydroxy;

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, (159), heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, heteroxycycl có 5 đến 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycycl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

phần tử thể phenyl hoặc heteroxycloalkyl hoặc  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl; và

$R^2$  và  $R^4$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng chứa A; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào; và

$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng chứa A; và

$R^6$  và  $R^7$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc công thức phụ của nó, trong đó hợp chất này có ở dạng chất đồng phân lập thể đơn hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều tá được thích hợp.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến dược phẩm được bào chế để phân phối trong khớp, dược phẩm này chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc công thức phụ của nó, trong đó hợp chất này có dưới dạng đơn chất đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể của chúng; hoặc muối được dụng của chúng, và tá dược được dụng.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc công thức phụ của nó, muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của chúng. Các phương pháp được đề xuất bao gồm điều trị bệnh cho đối tượng bị hoặc có nguy cơ bị tổn thương khớp và/ hoặc viêm khớp, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng này lượng có hiệu quả trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của chúng.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc tổn thương khớp ở động vật có vú cần dùng của chúng, tại đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho khớp của bệnh nhân lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc công thức phụ của nó, muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của chúng. Các ví dụ về tình trạng mà có thể thu được lợi ích từ phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở viêm khớp (ví dụ, thoái hóa khớp, viêm khớp chấn thương), và tổn thương khớp (ví dụ, chấn thương khớp cấp tính).

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề cập đến phương pháp cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn, phương pháp này bao gồm cho tiếp xúc tế bào gốc trung mô tiếp xúc với lượng đủ của hợp chất có công thức I hoặc công thức phụ của nó, muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của chúng.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng sự tạo collagen trong nguyên bào sợi, phương pháp này bao gồm cho nguyên bào sợi tiếp xúc với lượng đủ của hợp chất có công thức I hoặc công thức phụ của nó, muối được dụng của chúng, hoặc dược phẩm của chúng.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc công thức phụ của nó, muối dược dụng của chúng, hoặc dược phẩm của chúng, trong việc sản xuất thuốc để điều trị bệnh chấn thương khớp.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I, hoặc công thức phụ của nó, muối và dẫn xuất tiền dược chất, của chúng, hoặc dược phẩm của chúng.

Nếu không có quy định khác, thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” dùng để chỉ hợp chất có công thức (I) và công thức phụ của chúng, muối của hợp chất này, hydrat hoặc solvat của các hợp chất này, muối, cũng như tất cả các chất đồng phân lập thể (bao gồm chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh), chất hỗn biến và hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm phân tử thể đơteri). Hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng đa hình của hợp chất có công thức I (hoặc công thức phụ của chúng) và muối của chúng.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế dựa, ít nhất một phần, vào việc xác định một nhóm mới của các hợp chất mà kích thích tế bào sụn sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô. WO2012/129562, mô tả hợp chất và chế phẩm và việc sử dụng chúng để điều trị bệnh hoặc phòng ngừa viêm khớp và chấn thương khớp và để cảm ứng sự biệt hóa của các tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn. Do đó, sáng chế đề xuất một nhóm khác của các hợp chất và chế phẩm để sửa chữa sụn. Được đề xuất là chế phẩm và phương pháp để điều trị, phòng ngừa hoặc làm giảm nhẹ viêm khớp hoặc chấn thương khớp bằng cách sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế vào khớp, mô sụn hoặc mô gân sụn, hoặc toàn thân. Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm và phương pháp cảm ứng sự biệt hóa tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn.

Đối với các mục đích hiểu phần mô tả này, các định nghĩa sau đây sẽ áp dụng và bất kể khi nào thích hợp, các thuật ngữ được sử dụng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm dạng số nhiều và ngược lại.

“Alkoxy” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ gốc –O-alkyl, trong đó alkyl này là như được định nghĩa ở đây.  $C_X$ alkoxy và  $C_{X-Y}$ alkoxy như được sử dụng ở đây mô tả các nhóm alkoxy tại đó X và Y là số lượng các nguyên tử cacbon trong chuỗi alkyl. Các ví dụ đại diện về  $C_{1-10}$ alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy,

propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy và decyloxy. Phần alkyl của alkoxy có thể tùy ý được thế, và phần tử thế này bao gồm các phần tử được mô tả đối với nhóm alkyl phía dưới.

“Alkyl” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ chuỗi hydrocacbon phân nhánh hoặc không phân nhánh no hoàn toàn có đến 10 nguyên tử cacbon.  $C_X$  alkyl và  $C_{X-Y}$  alkyl như được sử dụng ở đây mô tả nhóm alkyl tại đó X và Y là số lượng các nguyên tử cacbon trong chuỗi alkyl. Ví dụ,  $C_{1-10}$  alkyl dùng để chỉ gốc alkyl như được định nghĩa ở trên chứa một đến mười nguyên tử cacbon.  $C_{1-6}$  alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, và hợp chất tương tự. Alkyl được thế hiện cùng với một gốc khác như arylalkyl, heteroarylalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylamino, tại đó phần alkyl sẽ có cùng nghĩa như được mô tả đối với alkyl và được liên kết với gốc khác. Ví dụ,  $(C_{6-10})\text{aryl}(C_{1-3})\text{alkyl}$  bao gồm, benzyl, phenyletyl, 1-phenyletyl, 3-phenylpropyl, 2-thienylmetyl, 2-pyridinylmetyl và hợp chất tương tự.

Nếu không được quy định khác cụ thể trong bản mô tả, nhóm alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế đến mức mà sự thế như vậy có ý nghĩa về mặt hóa học. Phần tử thế thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở halo, hydroxyl, alkoxy, xyano, amino, axyl, aryl, arylalkyl, và xycloalkyl, hoặc dạng khác loại của một trong số các nhóm này, và mỗi trong số này có thể được thế bằng phần tử thế thích hợp đối với nhóm cụ thể.

“Amino” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ gốc  $-\text{NH}_2$ . Khi amino được mô tả là “được thế” hoặc “tùy ý được thế”, thuật ngữ này bao gồm  $\text{NR}'\text{R}''$  trong đó mỗi  $\text{R}'$  và  $\text{R}''$  độc lập là H, hoặc là nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, axyl, aryl, aryl, xycloalkyl, arylalkyl xycloalkylalkyl hoặc dạng khác loại của một trong số các nhóm này, và mỗi trong số alkyl, alkenyl, alkynyl, axyl, aryl, arylalkyl hoặc nhóm hoặc dạng khác loại của một trong số các nhóm này, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng phần tử thế được mô tả ở đây khi thích hợp đối với nhóm tương ứng.

Nếu có quy định khác, hợp chất theo sáng chế chứa các gốc amino có thể bao gồm dẫn xuất được bảo vệ của chúng. Nhóm bảo vệ thích hợp đối với các gốc amino bao gồm axetyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và hợp chất tương tự.

“Alkylamino” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ gốc  $-\text{NR}_a\text{R}_b$ , tại đó ít nhất một trong số hoặc cả hai,  $\text{R}_a$  và  $\text{R}_b$  là nhóm alkyl như được mô tả ở đây. Nhóm  $\text{C}_{1-}$

<sub>4</sub>alkylamino nhóm bao gồm  $\text{-NHC}_{1-4}\text{alkyl}$  và  $\text{-N(C}_{1-4}\text{alkyl)}_2$ ; ví dụ,  $\text{-NHCH}_3$ ,  $\text{-N(CH}_3)_2$ ,  $\text{-NH(CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $\text{-N(CH}_2\text{CH}_3)_2$ , và hợp chất tương tự.

"Thơm" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ gốc trong đó các nguyên tử cấu thành tạo hệ vòng không no, tại đó tất cả các nguyên tử trong hệ vòng này được lai hóa  $\text{sp}^2$  và tổng số electron pi bằng  $4n+2$ . Vòng thơm có thể là vòng thơm sao cho nguyên tử trong vòng chỉ là các nguyên tử cacbon hoặc có thể bao gồm các nguyên tử cacbon và các nguyên tử không phải là cacbon (xem Heteroaryl).

"Aryl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng thơm chứa 6-14 nguyên tử trong vòng tại đó tất cả nguyên tử trong vòng là các nguyên tử cacbon. Thông thường, aryl là hệ vòng thơm một vòng 6 cạnh (nguyên tử trong vòng), hệ vòng thơm hai vòng 10 đến 12 cạnh hoặc hệ vòng thơm ba vòng ngưng tụ 14 cạnh. Các aryl có sáu đến mười bốn cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, biphenyl, naphthyl, azulenyl, và anthracenyl.

Aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 (chẳng hạn như một, hoặc hai hoặc ba) phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm hydroxy, thiol, xyano, nitro,  $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkenyl}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkynyl}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$ ,  $\text{thioC}_{1-4}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkenyloxy}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkynyloxy}$ , halogen,  $\text{C}_{1-4}\text{alkylcarbonyl}$ , carboxy,  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$ , amino,  $\text{C}_{1-4}\text{alkylamino}$ , di- $\text{C}_{1-4}\text{alkylamino}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkylaminocarbonyl}$ , di- $\text{C}_{1-4}\text{alkylaminocarbonyl}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkylcarbonylamino}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{alkylcarbonyl(C}_{1-4}\text{alkyl)amino}$ , sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl,  $\text{C}_{1-4}\text{alkylaminosulfonyl}$ , aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl, trong đó mỗi trong số các phần tử thế nêu trên có thể còn được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, alkyl, hydroxyl hoặc  $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$ .

Khi "aryl" được thể hiện cùng với một gốc khác như "aryllalkyl", "aryloxyalkyl", "aryloxy-carbonylalkyl", phần aryl này sẽ có nghĩa tương tự như được mô tả trong phần định nghĩa nêu trên về "aryl".

"Aryloxy" như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc  $\text{-O-aryl}$ , trong đó aryl là như được định nghĩa ở đây.

"Hai vòng" hoặc "bixyclyl" như được sử dụng ở đây hệ vòng có hai vòng tại đó hai vòng này được ngưng tụ cùng nhau, được nối bởi liên kết đơn hoặc được nối bởi hai nguyên tử tạo cầu. Các vòng này có thể carboxyclyl, heteroxyclyl, hoặc hỗn hợp của chúng.

“Vòng tạo cầu” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hệ vòng nhiều vòng tại đó hai nguyên tử trong vòng mà là chung đối với hai vòng không được gắn trực tiếp với nhau. Một hoặc nhiều vòng của hệ vòng cũng có thể có các nguyên tử khác loại làm nguyên tử trong vòng. Các ví dụ không loại trừ về các vòng tạo cầu bao gồm norbornanyl, oxabixyclo[2.2.1]heptanyl, azabixyclo[2.2.1]heptanyl, adamantanyl, và hợp chất tương tự.

"Xycloalkyl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa gốc có hệ vòng hydrocacbon không thơm, no một vòng, hai vòng, ba vòng, ngưng tụ, được tạo cầu hoặc nhiều vòng xoắn có 3 đến 14- cạnh vòng tại đó tất cả cạnh vòng là các nguyên tử cacbon. Xycloalkyl một vòng làm ví dụ minh họa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, xyclooctanyl, và hợp chất tương tự. Xycloalkyl hai vòng làm ví dụ minh họa bao gồm bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[3.2.1]octanyl, bornyl, norbornanyl, decahydronaphthyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[3.1.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl. Các nhóm xycloalkyl ba vòng làm ví dụ bao gồm, ví dụ, adamantanyl.

Xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai, hoặc ba, hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, thiol, xyano, nitro, oxo, alkylimino, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkenyl, C<sub>1-4</sub>alkynyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>thioalkyl, C<sub>1-4</sub>alkenyloxy, C<sub>1-4</sub>alkynyloxy, halogen, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonyl, carboxy, C<sub>1-4</sub>alkoxycarbonyl, amino, C<sub>1-4</sub>alkylamino, di-C<sub>1-4</sub>alkylamino, C<sub>1-4</sub>alkylaminocarbonyl, di-C<sub>1-4</sub>alkylaminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonylamino, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonyl(C<sub>1-4</sub>alkyl)amino, sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, C<sub>1-4</sub>alkylaminosulfonyl tại đó mỗi trong số các nhóm hydrocacbon nêu trên (ví dụ, gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) có thể còn được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn ở mỗi lần xuất hiện từ các nhóm halogen, hydroxyl hoặc C<sub>1-4</sub>alkoxy.

"Xyano", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc -CN.

"EC<sub>50</sub>", dùng để chỉ nồng độ mol của chất ức chế hoặc chất điều biến mà tạo ra tính hiệu quả 50%.

"IC<sub>50</sub>", dùng để chỉ nồng độ mol của chất ức chế hoặc chất điều biến mà tạo ra sự ức chế 50%.

“Vòng ngưng tụ”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hệ nhiều vòng trong đó các vòng này bao gồm hệ vòng được nối sao cho nguyên tử trong vòng mà là chung

cho hai vòng được gắn trực tiếp với nhau. Các hệ vòng ngưng tụ có thể là vòng cacbon, dị vòng thơm no, no một phần, và hợp chất tương tự. Các ví dụ không loại trừ về các vòng ngưng tụ chung bao gồm decalin, naphtalen, anthracen, phenanthren, indol, benzofuran, purin, quinolin, và hợp chất tương tự.

“Halo” hoặc “halogen” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ florơ, clorơ, bromo, và iodo.

“Haloalkyl”, hoặc alkyl được thế halo” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ alkyl như được xác định ở đây, mà được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halo đã được ở đây. Haloalkyl có thể là mono-haloalkyl, dihaloalkyl hoặc polyhaloalkyl bao gồm perhaloalkyl. Monohaloalkyl có thể có một iodo, bromo, clorơ hoặc florơ trong nhóm alkyl. Các nhóm dihaloalkyl và polyhaloalkyl có thể có hai hoặc nhiều trong số cùng các nguyên tử halo hoặc tổ hợp của các nhóm halo khác nhau trong alkyl.  $C_x$ haloalkyl và  $C_{x-y}$ haloalkyl thông thường được sử dụng tại đó X và Y là số lượng các nguyên tử cacbon trong chuỗi alkyl. Các ví dụ không bị giới hạn về  $C_{1-4}$ haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, pentafloretyl, heptafloropropyl, difloroclometyl, dicloroflometyl, difloretyl, difloropropyl, dicloretyl và dicloropropyl. Nhóm  $C_{1-4}$ perhaloalkyl dùng để chỉ nhóm  $C_{1-4}$ alkyl có tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halo.

“Heteroaryl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hệ vòng thơm có 5-14 cạnh (ví dụ, hệ vòng một vòng có 5-7 cạnh, hệ vòng hai vòng có 8-10 cạnh, hoặc hệ vòng ba vòng có 13-14 cạnh) có 1 đến 8 các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trong vòng và các nguyên tử trong vòng còn lại là các nguyên tử cacbon. Các nguyên tử nitơ của vòng heteroaryl này có thể tùy ý được bậc bốn hóa và nguyên tử lưu huỳnh của nhóm heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa. Các nhóm heteroaryl có 5-7 cạnh điển hình bao gồm thienyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyreryl, pyrrolinyl, thiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, oxadiazol isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và hợp chất tương tự. Các heteroaryl hai vòng hoặc ba vòng có 8 đến 14 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các heteroaryl hai vòng hoặc ba vòng có 8 đến 14 cạnh được tạo dẫn xuất từ benzo[b]furan, benzo[b]thiophen, benzimidazol, imidazo[4,5-c]pyridin, quinazolin, thieno[2,3-c]pyridin, thieno[3,2-b]pyridin, thieno[2,3-b]pyridin, quinazolinyl, pteridinyl, indolizin, imidazo[1,2-a]pyridin, quinolin, quinolinyl, isoquinolin,

phthalazin, quinoxalin, naphthyridin, naphthyridinyl, quinolizin, indol, isoindol, indazol, benzoxazol, benzopyrazol, benzothiazol, imidazo[1,5-a]pyridin, pyrazolo[1,5-a]pyridin, imidazo[1,2-a]pyrimidin, imidazo[1,2-c]pyrimidin, imidazo[1,5-a]pyrimidin, imidazo[1,5-c]pyrimidin, pyrolo[2,3-b]pyridin, pyrolo[2,3-c]pyridin, pyrolo[3,2-c]pyridin, pyrolo[3,2-b]pyridin, pyrolo[2,3-d]pyrimidin, pyrolo[3,2-d]pyrimidin, pyrolo[2,3-b]pyrazin, pyrazolo[1,5-a]pyridin, pyrolo[1,2-b]pyridazin, pyrolo[1,2-c]pyrimidin, pyrolo[1,2-a]pyrimidin, pyrolo[1,2-a]pyrazin, triazo[1,5-a]pyridin, pteridin, purine, purinyl, carbazol, acridin, phenazin, phenothiazin, phenoxazin, 1,2-dihydropyrolo[3,2,1-hi]indol, indolizin, pyrido[1,2-a]indol và 2(1H)-pyridinon.

Heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, thiol, xyano, nitro, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkenyl, C<sub>1-4</sub>alkynyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, thioC<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkenyloxy, C<sub>1-4</sub>alkynyloxy, halogen, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonyl, carboxy, C<sub>1-4</sub>alkoxycarbonyl, amino, C<sub>1-4</sub>alkylamino, di-C<sub>1-4</sub>alkylamino, C<sub>1-4</sub>alkylaminocarbonyl, di-C<sub>1-4</sub>alkylaminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonylamino, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonyl(C<sub>1-4</sub>alkyl)amino, sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, C<sub>1-4</sub>alkylaminosulfonyl tại đó mỗi trong số các nhóm hydrocacbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) có thể còn được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn ở mỗi lần xuất hiện từ các nhóm halogen, hydroxyl hoặc C<sub>1-4</sub>alkoxy.

Khi heteroaryl được thế hiện cùng với một gốc khác như “heteroaryloxy”, “heteroaryloxyalkyl”, “heteroaryloxycarbonyl”, phần heteroaryl này sẽ có cùng nghĩa như được mô tả trong định nghĩa nêu trên về “heteroaryl”.

“Nguyên tử khác loại”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nguyên tử không phải là nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về các nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nitơ, oxy và lưu huỳnh.

“Heteroxycloalkyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng no có 4-15 cạnh, có 1-8 các nguyên tử khác loại làm nguyên tử trong vòng và rằng các nguyên tử trong vòng còn lại đó là các nguyên tử cacbon. Các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, tốt hơn là O và N. Các nguyên tử nitơ của heteroxycloalkyl có thể tùy ý được bậc bốn hóa và nguyên tử lưu huỳnh của heteroxycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa. Heteroxycloalkyl có thể bao gồm các vòng ngưng tụ hoặc các vòng được tạo cầu cũng như các vòng xoắn. Thông thường,

heteroxycloalkyl là vòng một vòng có 4 đến 8 cạnh chứa 1 đến 3 các nguyên tử khác loại, hệ vòng hai vòng có 7 đến 12 cạnh chứa 1-5 các nguyên tử khác loại, hoặc hệ vòng ba vòng có 10 đến 15 cạnh chứa 1 đến 7 các nguyên tử khác loại. Các ví dụ về heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh bao gồm heteroxycloalkyl được tạo dẫn xuất từ azetidin, tetrahydrofuran (THF), 1, 4-dioxan, morpholin, 1,4-dithian, piperazin, piperidin, 1,3-dioxolan, imidazolidin, pyrazolidinyl, pyrrolidin, tetrahydropyran, oxathiolan, dithiolan, 1,3-dioxan, 1,3-dithian, oxathian, thiomorpholin. Các ví dụ về heteroxycloalkyl hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, oxabixyclo[2.2.1]heptan, azabixyclo[2.2.1]heptan, và hợp chất tương tự.

Heteroxycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 phần tử thế (chẳng hạn như một, hoặc hai, hoặc ba) mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydroxyl, thiol, xyano, nitro, oxo, alkylimino, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkenyl, C<sub>1-4</sub>alkynyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>thioalkyl, C<sub>1-4</sub>alkenyloxy, C<sub>1-4</sub>alkynyloxy, halogen, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonyl, carboxy, C<sub>1-4</sub>alkoxycarbonyl, amino, C<sub>1-4</sub>alkylamino, di-C<sub>1-4</sub>alkylamino, C<sub>1-4</sub>alkylaminocarbonyl, di-C<sub>1-4</sub>alkylaminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonylamino, C<sub>1-4</sub>alkylcarbonyl(C<sub>1-4</sub>alkyl)amino, sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, C<sub>1-4</sub>alkylaminosulfonyl tại đó mỗi trong số các nhóm hydrocacbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) có thể còn được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn ở mỗi lần xuất hiện từ các nhóm halogen, hydroxyl hoặc C<sub>1-4</sub>alkoxy.

Khi heteroxycloalkyl tạo thành một phần của các nhóm khác như “heteroxycloalkyl-alkyl”, “heteroxycloalkoxy”, “heteroxycloalkyl-aryl”, phần heteroaryl sẽ có cùng nghĩa như được mô tả trong định nghĩa nêu trên về “heteroaryl”

“Heteroxyclyl” hoặc “dị vòng” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng no một phần hoặc không no một phần có 3-14 cạnh chứa ít nhất một gốc nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, SO, SO<sub>2</sub>, (C=O), và S, và tốt hơn là N, O, S, tùy ý chứa một đến bốn nguyên tử khác loại bổ sung ở mỗi vòng. Heteroxyclyl như được xác định ở đây cũng bao gồm nhiều vòng mà chứa vòng no hoàn toàn ngưng tụ với vòng không no hoàn toàn. Các ví dụ về heteroxyclyl một vòng bao gồm heteroxyclyl một vòng được tạo dẫn xuất từ pyrolin, imidazolin, 1,2,3,6-tetrahydropyridin, 2H-pyran, 4H-pyran, 3,6-dihydro-2H-pyran, và hợp chất tương tự. Các ví dụ về heteroxyclyl nhiều vòng bao gồm heteroxyclyl nhiều vòng được

tạo dẫn xuất từ indolin, 3H-indol, carbazol, inden, dihydrobenzo[b][1,4]dioxin fluoren, phenoxazin, và hợp chất tương tự.

Hydroxy, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc –OH.

"Dẫn xuất được bảo vệ" có nghĩa là dẫn xuất của các chất ức chế trong đó vị trí hoặc các vị trí phản ứng được phong bế bằng nhóm bảo vệ. Dẫn xuất được bảo vệ là hữu ích trong quy trình điều chế các chất ức chế hoặc bản thân chúng có thể có hoạt tính dưới dạng các chất ức chế. Các ví dụ về nhóm được bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl, tetrahydropyran, metoxymetyl ete,  $\beta$ -metoxyetoxymetyl ete, *p*-metoxybenzyl, methylthiometyl ete, pivaloyl, silyl ete, carbobenzyloxy, benzyl, tert-butoxycarbonyl, *p*-metoxyphenyl, 9-fluorenylmetyloxycarbonyl, axetal, ketal acylal, dithian, metyleste, benzyl este, tert-butyl este, và silyl este. Danh sách toàn diện các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được tìm thấy trong T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Không được thế hoặc được thế" hoặc "tùy ý được thế" như được sử dụng ở đây là phần tử thế được gắn vào diềm sẵn có của nhóm hoặc gốc đã được đặt tên. "Không được thế" như được sử dụng ở đây chỉ ra rằng nhóm hoặc gốc đã được chỉ định sẽ không có thêm phần tử thế không phải là hydro. "Được thế" hoặc "tùy ý được thế" như được sử dụng ở đây chỉ ra rằng ít nhất một trong số các nguyên tử hydro sẵn có của nhóm hoặc gốc đã được chỉ định đã được thay thế (hoặc có thể được thay thế) bằng phần tử thế không phải là hydro.

Trừ khi được quy định khác, các ví dụ về phần tử thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, halo, nitro, xyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, C<sub>1-6</sub>alkoxy, aryloxy có 6 đến 10 cạnh, heteroaryloxy 5 đến 10 cạnh, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, C<sub>1-6</sub>alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>haloalkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, carbonylC<sub>1-6</sub>alkyl, thiocarbonylC<sub>1-10</sub>alkyl, sulfonylC<sub>1-6</sub>alkyl, sulfinylC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-10</sub>azaalkyl, iminoC<sub>1-6</sub>alkyl, xycloalkylC<sub>1-6</sub>alkyl có 3 đến 12 cạnh, heteroxycloalkylC<sub>1-6</sub>alkyl có 4 đến 15 cạnh, arylC<sub>1-6</sub>alkyl có 6 đến 10 cạnh, heteroarylC<sub>1-6</sub>alkyl có 5 đến 10 cạnh, bixycloarylC<sub>1-6</sub>alkyl có 10 đến 12 cạnh, heterobixycloarylC<sub>1-6</sub>alkyl có 9 đến 12 cạnh, xycloalkyl có 3 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl có 4 đến 12 cạnh, bixycloalkyl có 9 đến 12 cạnh, heterobixycloalkyl có 3 đến 12 cạnh, aryl có 6 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh.

"Sulfonyl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là gốc  $-S(O)_2-$ . Theo cách khác, cần lưu ý là thuật ngữ "sulfonyl" khi tham chiếu đến phần tử thể hóa trị một có thể dùng để chỉ nhóm sulfonyl được thế,  $-S(=O)_2R$ , tại đó R là hydro hoặc phần tử thể không phải hydro trên nguyên tử lưu huỳnh tạo ra các nhóm sulfonyl khác nhau bao gồm axit sulfonic, sulfonamid, este sulfonat, và sulfon.

" $X-\ast$ " và " $X-\overset{\sim}{\underset{\sim}{\text{X}}}$ " là ký hiệu thể hiện điểm gắn kết của gốc X, với phần khác của phân tử.

Định nghĩa bất kỳ ở đây có thể được sử dụng kết hợp với định nghĩa bất kỳ khác để mô tả nhóm cấu trúc hỗn hợp. Theo quy ước, nguyên tố đính kèm theo định nghĩa như vậy bất kỳ là nguyên tố gắn với phần gốc. Ví dụ, alkoxyalkyl nhóm hỗn hợp sẽ là nhóm alkoxy gắn với phân tử gốc qua nhóm alkyl.

Liên quan đến tất cả các định nghĩa được đề cập ở đây cần lưu ý là các định nghĩa này nên được hiểu là được giới hạn mở với nghĩa là các phần tử thể khác ngoài các phần tử thể đã được cụ thể hóa có thể được bao gồm. Do đó,  $C_1$ alkyl chỉ ra rằng có một nguyên tử cacbon nhưng không chỉ ra phần tử thể nào là phần tử thể trên nguyên tử cacbon. Do đó,  $C_1$ alkyl bao gồm metyl (tức là,  $-CH_3$ ) cũng như  $-CR_aR_bR_c$  tại đó  $R_a$ ,  $R_b$ , và  $R_c$  có thể mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc phần tử thể bất kỳ khác tại đó nguyên tử được gắn với cacbon không phải là nguyên tử hydro. Do đó,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OH$  và  $-CH_2CN$ , ví dụ, tất cả là  $C_1$ alkyl.

"Tế bào sụn" dùng để chỉ sụn bào. Tế bào sụn tạo ra và duy trì chất nền của sụn mà bao gồm collagen và proteoglycan. Tế bào sụn được tạo dẫn xuất từ sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô (MSCs). MSC là các tế bào gốc nhiều tiềm năng mà có thể biệt hóa thành nhiều loại tế bào khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào tạo xương, tế bào sụn và tế bào tạo mỡ. Sự biệt hóa là quy trình loại tế bào chuyên biệt được tạo ra từ loại tế bào ít chuyên biệt hơn, ví dụ, tế bào sụn từ MSC.

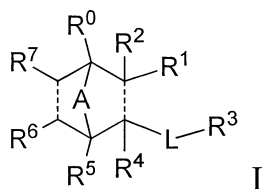
"axit hyaluronic" dùng để chỉ dẫn xuất của axit hyaluronic mà bao gồm este của axit hyaluronic, muối của axit hyaluronic và cũng bao gồm thuật ngữ hyaluronan. Việc gọi tên này cũng bao gồm cả hai dạng có trọng lượng phân tử lớn của hyaluronan và hyaluronan hoặc hylan được liên kết ngang. Các ví dụ về hyaluronan này là Synvisc™ (Genzyme Corp. Cambridge, Mass.), ORTHOVISC™ (Anika Therapeutics, Woburn, Mass.), và HYALGAN™ (Sanofi-Synthelabo Inc., Malvern, Pa.).

## Mô tả các phương án ưu tiên

Sáng chế đề xuất nhóm mới của các hợp chất, được phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều trị hoặc phòng ngừa tổn thương khớp do chấn thương khớp và viêm khớp. Đặc biệt là, các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị cấp tính tổn thương khớp, thoái hóa khớp, viêm khớp chấn thương, bệnh thoái hóa đĩa đệm, và viêm khớp dạng thấp hệ thống.

## I. Hợp chất theo sáng chế

Theo phương án thứ nhất, hợp chất theo sáng chế có công thức I



hoặc muối được dùng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng; trong đó

“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

A là  $CR^{8a}R^{8b}$ ,  $NR^9$ , hoặc O; trong đó  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  và  $R^9$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

L là  $*-C(O)NR^{10}$ - hoặc  $*-C(O)O-$ , trong đó “\*” là điểm gắn kết của L với vòng hai vòng chứa A, và  $R^{10}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^0$  được chọn từ hydro và  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ halo, xyano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ ,  $-C(O)ONR^{12a}R^{12b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxyclyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó

$R^{11}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{12a}$  và  $R^{12b}$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó

$R^{13}$  được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thể heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, và hydroxy;

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, (159), heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, heteroxycyclyl có 5 đến 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

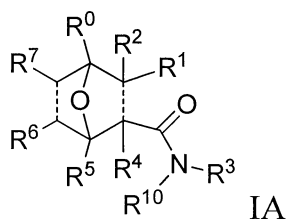
phần tử thể phenyl hoặc heteroxycloalkyl hoặc  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl; và

$R^2$  và  $R^4$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng chứa A; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào; và

$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng chứa A; và

$R^6$  và  $R^7$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào.

Theo phương án khác, hợp chất này có công thức IA:



“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^0$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ xyano,  $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ , heteroxycloalkyl có 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó

$R^{12a}$  và  $R^{12b}$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl phần tử thế của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl,

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 5 và 6 cạnh, (159), heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 và 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, và xyano; và

$R^2$  và  $R^4$  độc lập hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng này; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào; và

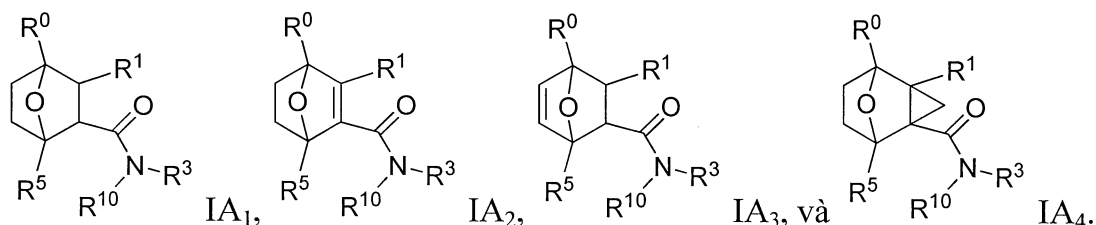
$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng này, và

$R^6$  và  $R^7$  độc lập hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào.

Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế, theo các phương án nêu trên,  $R^6$  là hydro.

Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^7$  là hydro.

Theo phương án khác, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất theo sáng chế có công thức được chọn từ một trong số các công thức sau đây:



Theo phương án khác, theo phương án thứ nhất hoặc thứ hai, hợp chất theo

sáng chế có công thức  $IA_1$ : . Vẫn theo phương án khác, theo phương án

thứ nhất hoặc thứ hai, hợp chất theo sáng chế có công thức  $IA_2$ : . Vẫn theo phương án khác, theo phương án thứ nhất hoặc thứ hai, hợp chất theo sáng chế có

công thức  $IA_3$ : . Vẫn theo phương án khác, theo phương án thứ nhất hoặc

thứ hai, hợp chất theo sáng chế có công thức  $IA_4$ : .

Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^0$  là hydro.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^5$  là hydro.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^1$  được chọn từ heteroxycloalkyl có 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy,  $C_{1-6}$ alkyl và  $C_{1-6}$ haloalkyl.

Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^1$  là phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ , và  $-C(O)OR^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, halo,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl.

Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^1$  được chọn từ xyano,  $-C(O)NH_2$ , piperidinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyranyl, phenyl, pyrazoyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và indazolyl, trong đó piperidinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyranyl, phenyl, pyrazoyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc Indazolyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn

từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thể heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thể hoặc còn được thể bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ hydroxy, halo,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl.

Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^1$  được chọn từ pyrazoyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl, trong đó the pyrazoyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc pyrazinyl không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl, trong đó

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ , và  $-C(O)OR^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

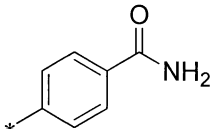
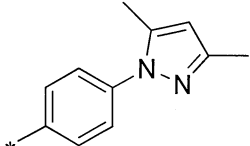
phần tử thể heteroxycloalkyl hoặc phenyl của  $R^1$  không được thể hoặc còn được thể bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ hydroxy, halo,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl.

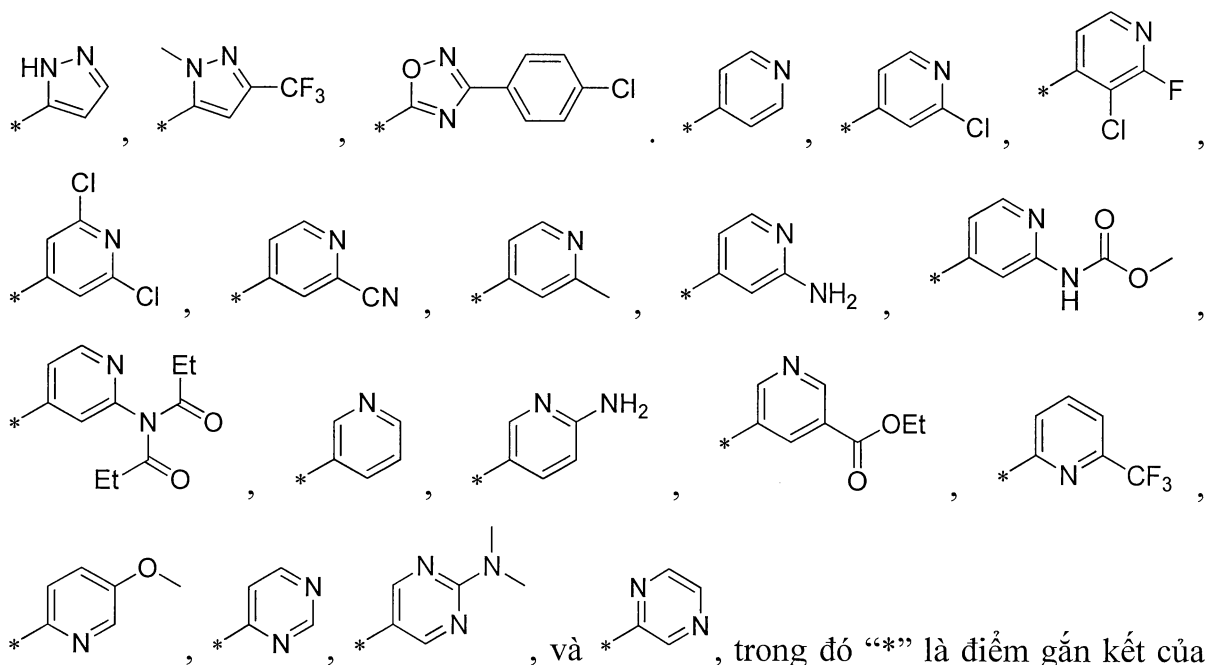
Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^1$  được chọn từ pyrazoyl, pyridinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl, mỗi trong số này không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 2 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $NR^{14a}R^{14b}$ , tetrahydropyranyl, hydroxy được thể pyrrolidinyl, trong đó

$R^{13}$  là  $C_{1-6}$ alkyl, amino, hoặc  $C_{1-6}$ alkylamino;

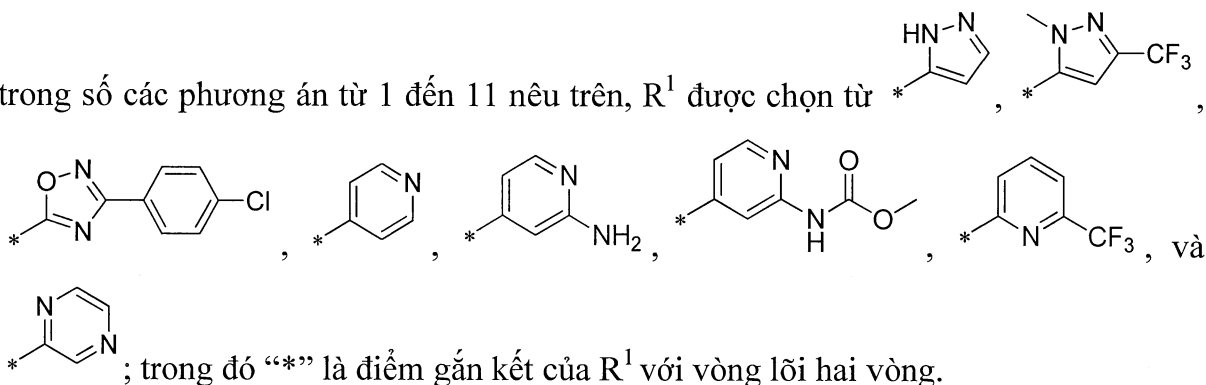
$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ , và  $-C(O)OR^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là  $C_{1-6}$ alkyl.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ

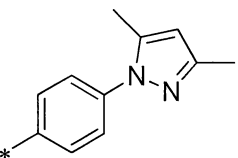
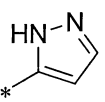
trong số các phương án nêu trên,  $R^1$  được chọn từ , ,

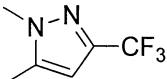


Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11 nêu trên, R<sup>1</sup> được chọn từ

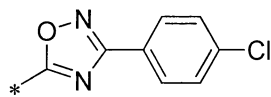


Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ

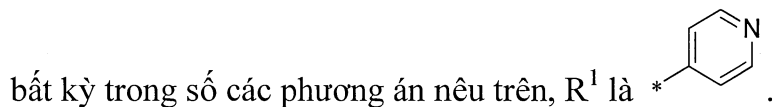
trong số các phương án nêu trên, R<sup>1</sup> là . Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, R<sup>1</sup> là . Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ

trong số các phương án nêu trên, R<sup>1</sup> là . Vẫn theo phương án khác về

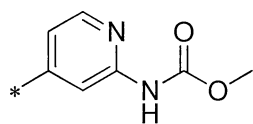
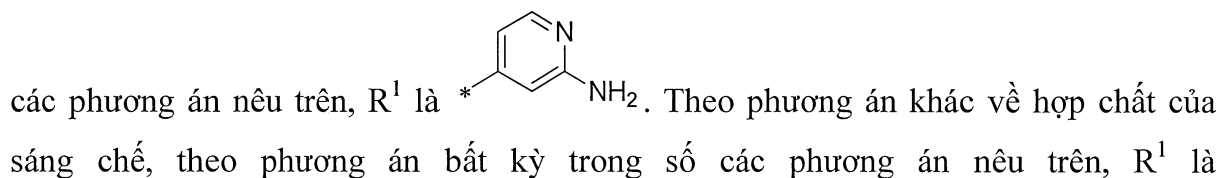
hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^1$  là



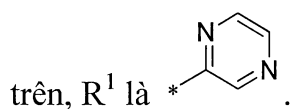
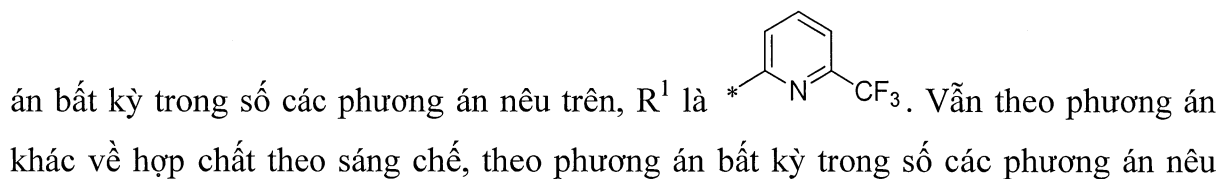
. Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế, theo phương án



Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số



. Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương



Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^3$  là phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó

phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó

$R^{16}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

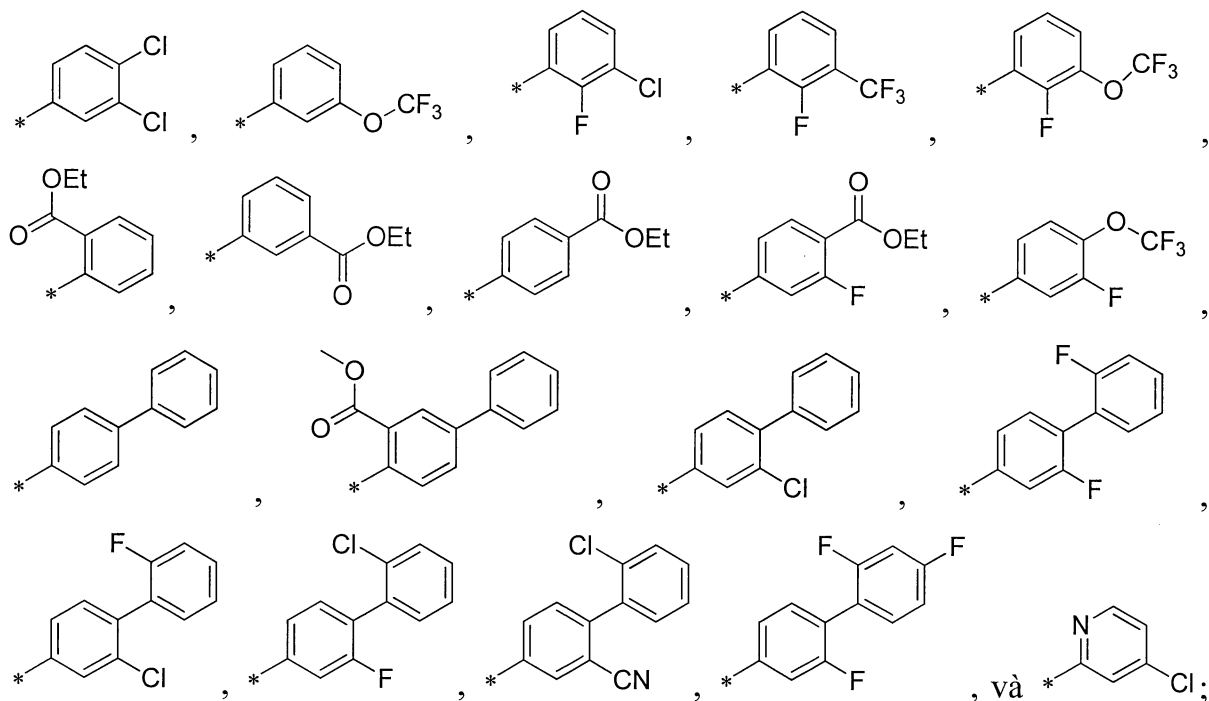
phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl hoặc  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc xyano.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên,  $R^3$  được chọn từ xyclohexyl, piperidinyl, 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxinyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, trong đó xyclohexyl, piperidinyl, 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxinyl, phenyl, pyrazolyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế

độc lập được chọn từ halo, xyano, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>haloalkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>haloalkoxy, -C(O)R<sup>16</sup>, -C(O)OR<sup>16</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó R<sup>16</sup> là C<sub>1-6</sub>alkyl; và

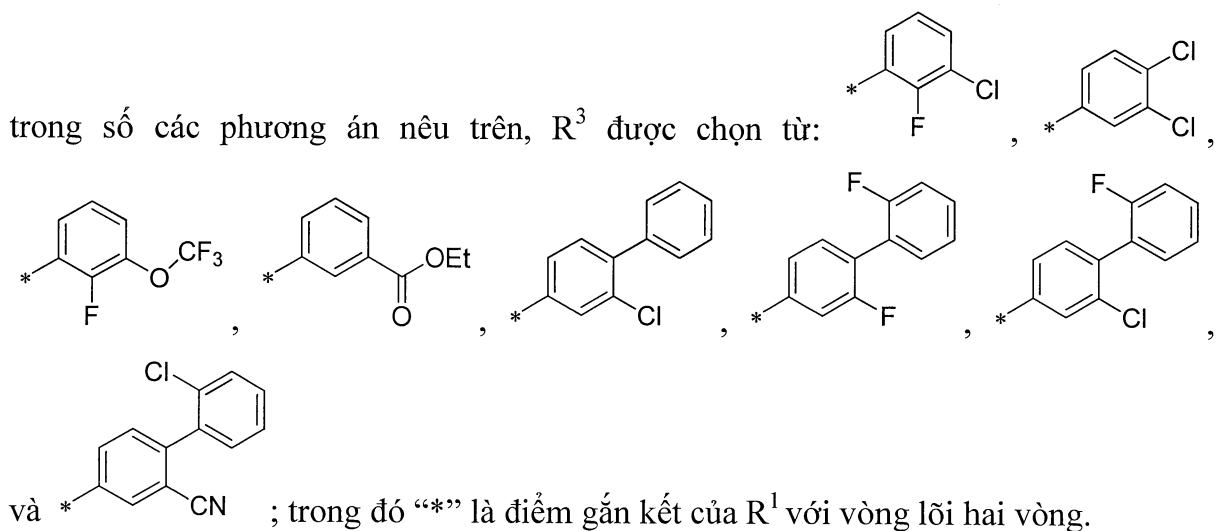
phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl hoặc R<sup>3</sup> không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập halo hoặc xyano.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án này, R<sup>3</sup> được chọn từ:



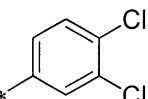
trong đó “\*” là điểm gắn kết của R<sup>3</sup> với vòng hai vòng này.

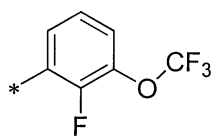
Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ



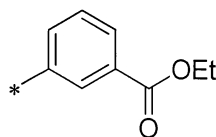
và “\*” là điểm gắn kết của R<sup>1</sup> với vòng lõi hai vòng.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ

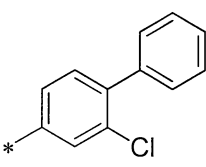
trong số các phương án nêu trên,  $R^3$  là . Vẫn theo phương án khác,  $R^3$  là

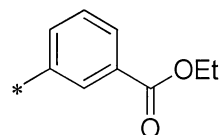


. Vẫn theo phương án khác,  $R^3$  là

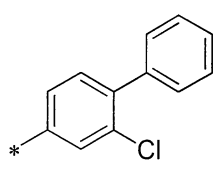


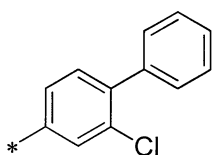
. Vẫn theo phương

án khác,  $R^3$  là . Vẫn theo phương án khác,  $R^3$  là

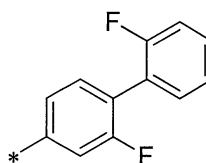


. Vẫn

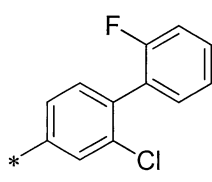
theo phương án khác,  $R^3$  là . Vẫn theo phương án khác,  $R^3$  là

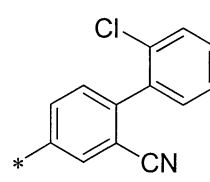


. Vẫn theo phương án khác,  $R^3$  là



. Vẫn theo phương án

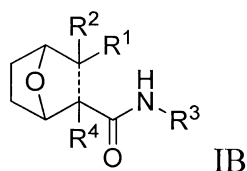
khác,  $R^3$  là . Vẫn theo phương án khác,  $R^3$  là



.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-41,  $R^{10}$  là hydro.

Theo phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức IB:



IB

hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân đối ảnh của chúng, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng, trong đó

“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^1$  là phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó

phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-4}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó

$R^{13}$  là  $C_{1-6}$ alkyl hoặc amino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ , và  $-C(O)OR^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  is  $C_{1-4}$ alkyl; và

heteroxycloalkyl, phenyl, hoặc heteroaryl phần tử thế của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, và  $C_{1-6}$ alkyl;

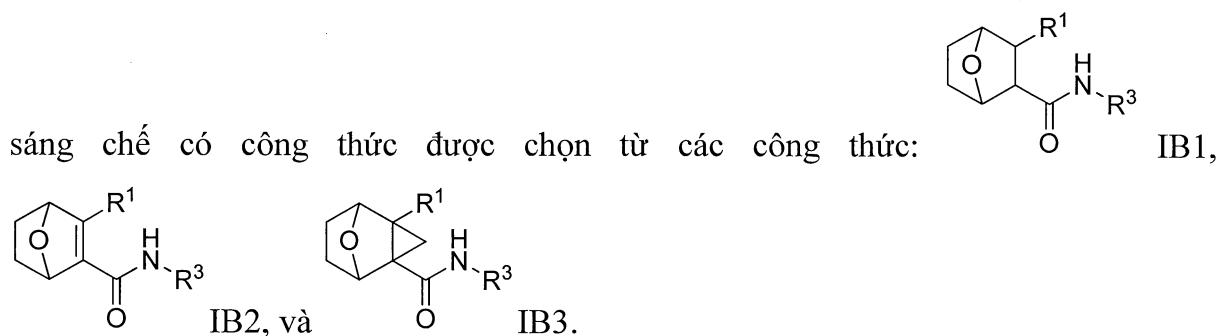
$R^3$  là phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl, trong đó

$R^{16}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

heteroxycloalkyl hoặc phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ halo và xyano;

$R^2$  và  $R^4$  độc lập hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng này, hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra liên kết, tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào.

Theo phương án nhất định trong các phương án cụ thể nêu trên, hợp chất theo

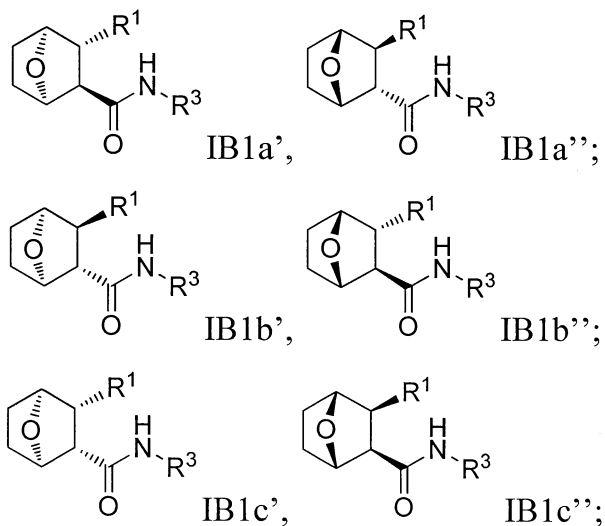


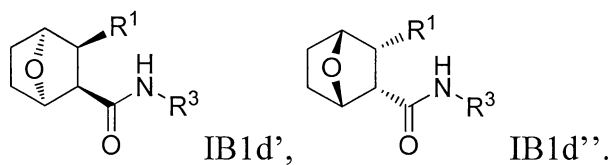
Cần lưu ý là hợp chất theo sáng chế có thể có các nguyên tử cacbon bất đối xứng (tâm quang học) hoặc liên kết đôi; chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân hình học và các chất đồng phân lập thể riêng lẻ, và hỗn hợp các chất đồng phân lập thể tất cả đều nằm bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Đặc biệt là, sáng chế dự định rằng hợp chất theo sáng chế có thể thu được và được sử dụng dưới dạng chất đồng phân không đối quang riêng lẻ mà có thể thu được và được sử dụng dưới dạng hỗn hợp được làm giàu đồng phân đối ảnh của hai chất đồng phân đối ảnh, hoặc một cách ngẫu nhiên dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn. Theo

một số phương án của sáng chế, công thức được thể hiện ở đây dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn bao gồm chất đồng phân đối ảnh của hợp chất đã được mô tả và hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh trừ khi được quy định khác. Trong trường hợp hợp chất được mô tả dưới dạng chất đồng phân không đối quang đơn hoặc chất đồng phân đối ảnh đơn, cần hiểu rằng mẫu hợp chất vẫn có thể chứa lượng nhỏ các chất đồng phân không đối quang khác hoặc lượng nhỏ chất đồng phân đối ảnh đối. Thông thường, trong trường hợp hợp chất được mô tả dưới dạng chất đồng phân đơn, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh, cấu trúc đã được chỉ rõ chiếm ít nhất 90% theo trọng lượng của tổng trọng lượng của hợp chất đã được mô tả cộng với các chất đồng phân của nó; tốt hơn là, chất đồng phân, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh đã được chỉ rõ chiếm ít nhất 95% theo trọng lượng của tổng trọng lượng bao gồm các chất đồng phân khác.

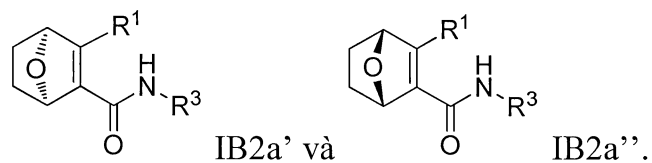
Hợp chất theo sáng chế trong đơn này, các chất đồng phân lập thể được nhận biết bằng công thức cấu trúc của chúng, thiết bị nhận biết chất đồng phân không đối quang và thiết bị nhận biết chất đồng phân đối ảnh. Ví dụ, công thức IB1a' nhận biết hợp chất có công thức IB1 (xem ở trên), "a" là chất đồng phân không đối quang cụ thể, và " ' " hoặc " ' " là chất đồng phân đối ảnh cụ thể. Ngoài ra, để dễ dàng trình bày, các hợp chất này được thể hiện bằng cấu trúc hoặc tên của một trong các chất đồng phân đối ảnh, nhưng trừ khi được chỉ ra khác, cấu trúc hoặc tên chỉ ra hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh.

Theo một số phương án trong các phương án cụ thể nêu trên, hợp chất theo sáng chế được chọn từ các chất đồng phân lập thể có công thức IB1 bao gồm:

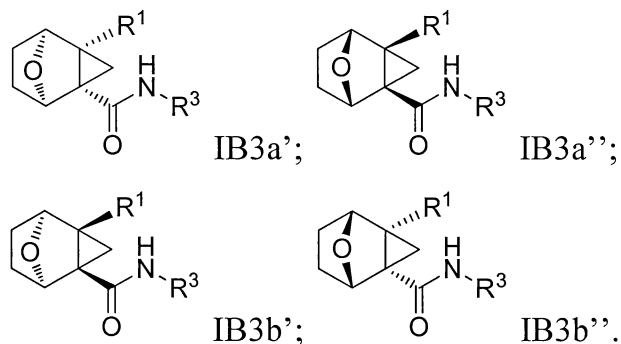




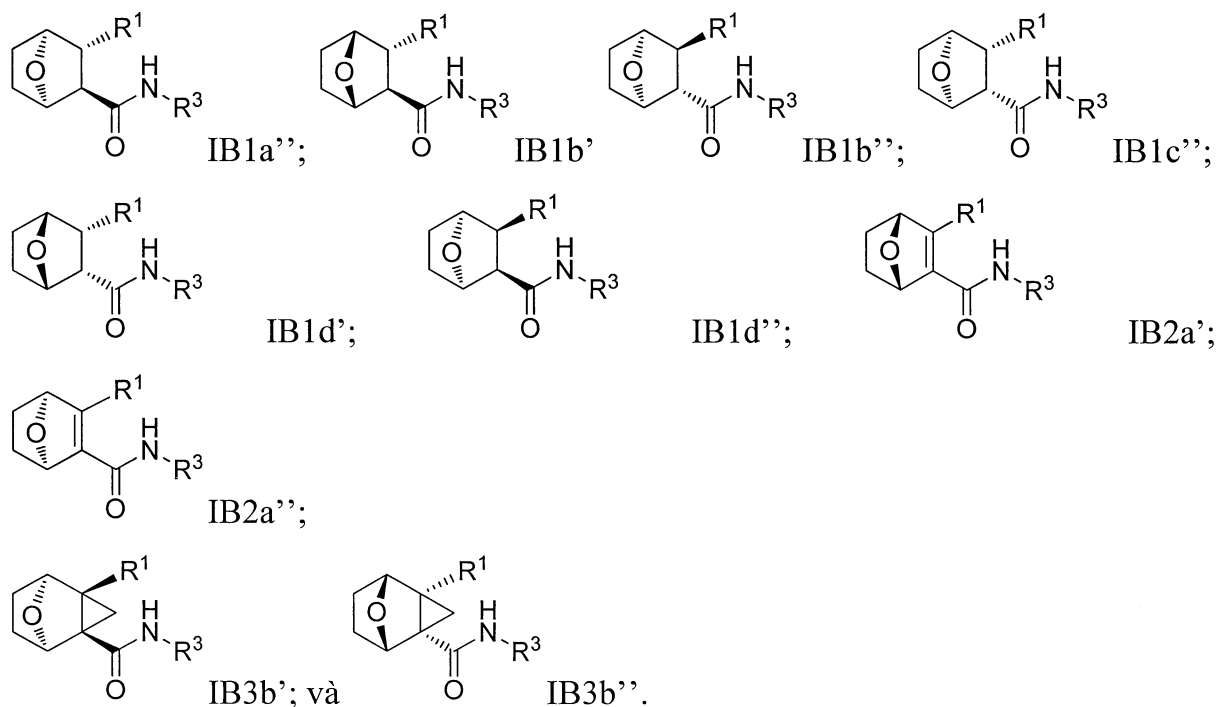
Theo một số phương án khác trong các phương án cụ thể nêu trên, hợp chất theo sáng chế được chọn từ các chất đồng phân lập thể có công thức IB2 bao gồm:



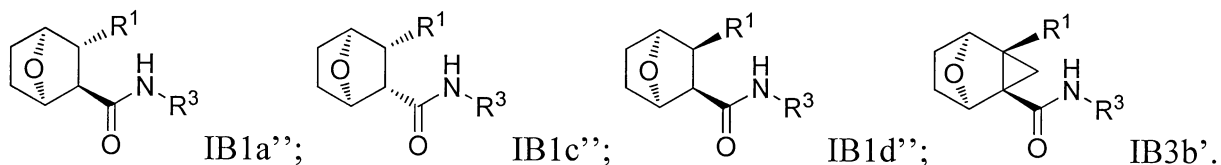
Theo một số phương án khác trong các phương án cụ thể nêu trên, hợp chất theo sáng chế được chọn từ chất đồng phân lập thể có công thức IB3 bao gồm:



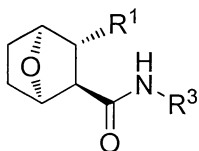
Theo một số phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn từ chất đồng phân lập thể đơn có công thức IB bao gồm:

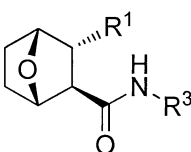


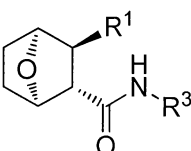
Theo một số phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn từ chất đồng phân lập thể đơn có công thức IB bao gồm:

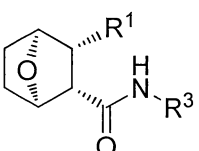


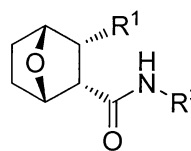
Theo một phương án trong số các phương án cụ thể nêu trên, hợp chất theo

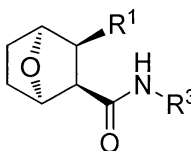
sáng chế là chất đồng phân lập thể đơn có công thức IB1a'' . Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là chất đồng phân lập thể đơn có công thức

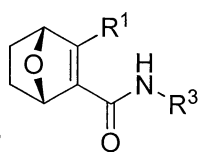
IB1b' . Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là chất đồng phân

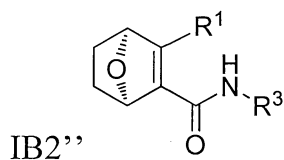
lập thể đơn có công thức IB1b'' . Theo phương án khác, hợp chất theo

sáng chế là chất đồng phân lập thể đơn có công thức IB1c' . Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là chất đồng phân lập thể đơn có công thức

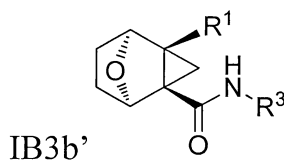
IB1d' . Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là chất đồng phân

lập thể đơn có công thức IB1d'' . Theo phương án khác, hợp chất theo

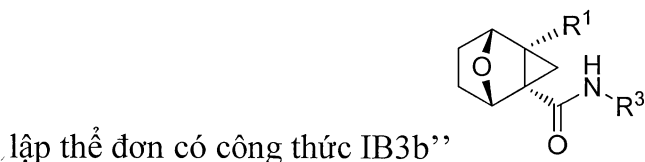
sáng chế là chất đồng phân lập thể đơn có công thức IB2' . Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là chất đồng phân lập thể đơn có công thức



. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức



. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là chất đồng phân

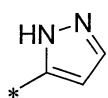


lập thể đơn có công thức IB3b''

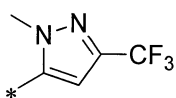
Theo một phương án của hợp chất theo sáng chế, theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể nêu trên và các phương án khác,  $R^1$  là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ haloalkyl, và  $NHR^{14b}$ , trong đó  $R^{14b}$  là hydro hoặc  $C_{1-4}$ alkyl.

Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể nêu trên và các phương án khác,  $R^1$  được chọn từ pyrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl, trong đó pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl không được thế hoặc được thế bằng  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)OCH_3$  hoặc triflometyl.

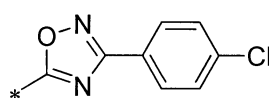
Theo phương án khác về hợp chất của sáng chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể nêu trên và các phương án khác,  $R^1$  được chọn từ



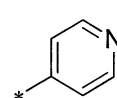
,



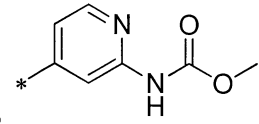
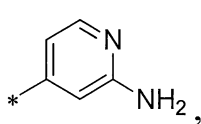
,



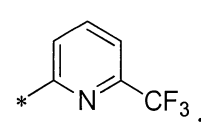
,



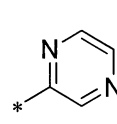
,



,



, và

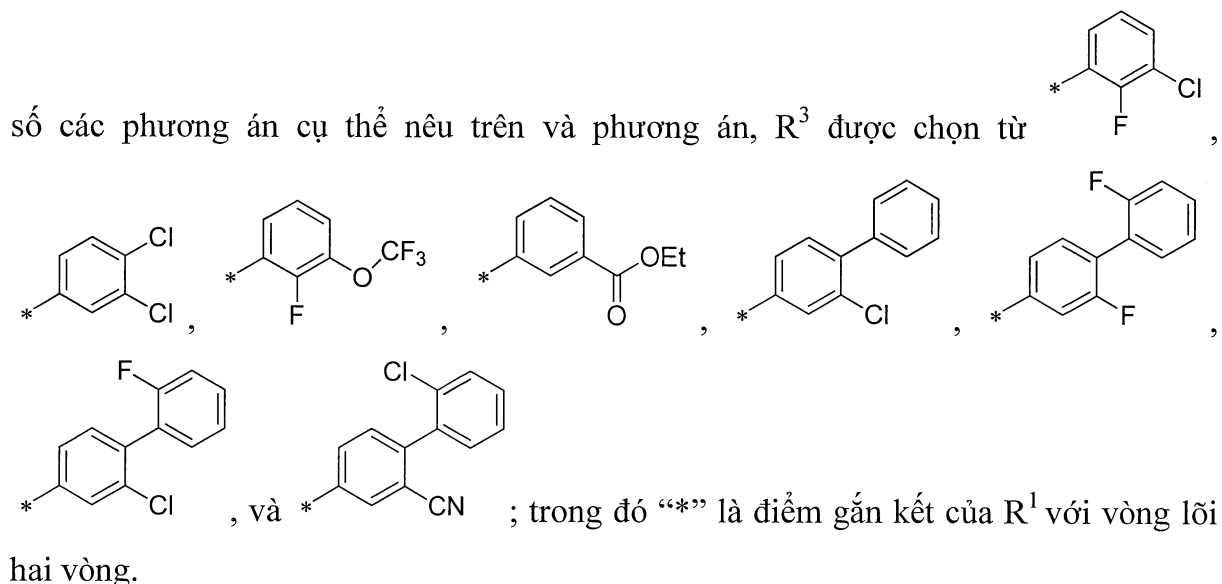


,

trong đó “\*” là điểm gắn kết của  $R^1$  với vòng lõi hai vòng.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất của sáng chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án cụ thể nêu trên và các phương án khác,  $R^3$  là phenyl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy, và phenyl,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ , trong đó  $R^{16}$  là  $C_{1-6}$ alkyl, và phần tử thế phenyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo và xyano.

Vẫn theo phương án khác về hợp chất của sáng chế theo phương án bất kỳ trong



Các ví dụ cụ thể về các hợp chất này, hoặc muối được dụng của chúng, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng, theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-(etylsulfonamido)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 2-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,2R,3R,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; metyl 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat; (1S,2S,3R,4R)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-(N-propionylpropionamido)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; metyl

(4-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoil)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridin-2-yl)carbamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-propionamidopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,2R,3R,4S)-N-(4-clo-3-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-3-(2-xyanopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(2-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; metyl 5-clo-2-((1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,2S,3S,4S)-3-(4-carbamoylphenyl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(2'-clo-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(2-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(4-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(5-aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(2'-clo-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(4-clo-3-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(4-carbamoylphenyl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,4R)-N-(2-phenylpyrimidin-5-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;

(1R,2S,3R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(3-clo-2-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-xyanopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 2-flo-4-(3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat; (1S,4S)-3-(2-clopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; etyl 5-((1S,2S,3S,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)nicotinat; (1S,4S)-3-xyano-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; etyl 5-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)nicotinat; (1S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; metyl 5-clo-2-((1S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat; (1R,2S,3S,4S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,4S)-3-(2-xyanopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 2-morpholino-4-((1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,2S,3S,4S)-3-(2-xyanopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-3-xyano-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1S,4R)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-3-(2-

aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 2-flo-4-((1S,4R)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat; (1R,2R,3S,4S)-3-(6-axetamidopyridin-3-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; tert-butyl 4-((1S,2S,3S,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoil)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat; (1R,2R,3R,4S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,4S,5S)-N-(4'-clo-2'-xyano-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2'-clo-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,2S,3R,4R)-3-xyano-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-clo-2-flo-[1,1'-biphenyl]-

4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-3-(2,6-diclopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; tert-butyl 4-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,4S,5S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,4-dimetyl-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-3-(3-clo-2-flopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,4S,5S)-N-(2-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit; (1S,4S)-3-(3-clo-2-flopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-clopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,2R,3R,4R)-3-xyano-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,2S,3R,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; 1R,2S,3S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 4-((1R,2R,3S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-

oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,4S,5S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit; (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-clo-2-xyano-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit; (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,4S)-3-(2,6-diclopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 4-((1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,2R,3S,4S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,2S,3S,4R)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,2S,3S,4R)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,2S,3S,4R)-N-(2'-clo-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(1-metyl piperidin-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-((2R)-6-(triflometyl)piperidin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 4-((1S,2S,3R,4S)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; etyl 3-((1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,2S,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-3-(4-metylpyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 4-((1S,4S)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat; (1S,4S)-N-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1S,2S,3R,4S)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; metyl 5-clo-2-((1S,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-

7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1S,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometoxy)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; metyl 4-flo-3-((1S,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1S,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(4-(triflometoxy)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1S,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; etyl 4-((1R,4S)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(5-clo-2-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(1-axetypiperidin-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(4-clo-3-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(4-clo-2-xyanophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; etyl 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(5-metoxypyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; (1R,2R,3R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-3-(4-metylpyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-

oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; etyl 4-((1R,2R,3R,4S)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-xyclohexyl-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(5-clo-4-metylpyridin-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit, (1R,2S,3R,4S)-N-(3-clo-2-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(4-metylpyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(2-((S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(5-clopyridin-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(4-metylpyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; (1R,2S,3R,4S)-N-(4-clopyridin-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; etyl 4-((1R,2R,3R,4S)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 và (1R,2S,3R,4S)-N-(4-xyanophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit.

Cần lưu ý là hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng muối được dụng. Cũng cần lưu ý rằng hợp chất của sáng chế có thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh đơn, hoặc hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh tương ứng.

Các hợp chất khác theo sáng chế được mô tả chi tiết trong phần ví dụ thực hiện sáng chế sau đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đồng phân quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ cấu hình đồng phân lập thể khác nhau mà có thể tồn tại đối với hợp chất xác định của sáng chế và bao gồm chất đồng phân hình học. Cần hiểu rằng phân tử thể có thể được gắn ở tâm bất đối xứng của nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “bất đối xứng” dùng để chỉ phân tử mà có đặc tính về khả năng không đặt trùng khít lên phần ảnh gương của chúng, trong khi thuật ngữ “đối xứng” dùng để chỉ các phân tử mà có thể trùng khít lên ảnh gương của chúng. Do đó, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh, và raxemat của hợp chất này. “Chất đồng phân đối ảnh” là cặp các chất đồng phân lập thể mà không thể trùng khít lên ảnh gương của nhau. Thông thường, hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp “raxemic”. Thuật ngữ này được sử dụng để chỉ ra hỗn hợp raxemic khi thích hợp. “Chất đồng phân không đối quang” là các chất đồng phân lập thể mà có ít nhất hai nguyên tử bất đối xứng, mà không phải là ảnh gương của nhau. Hóa lập thể tuyệt đối đã được chỉ rõ theo hệ Cahn-Ingold-Prelog R-S. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh sạch hóa lập thể tại mỗi cacbon bất đối xứng có thể được chỉ rõ là R hoặc S. Hợp chất phân giải mà cấu hình tuyệt đối của chúng chưa được biết có thể được chỉ là (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng (phải hoặc trái) mà chúng quay ánh sáng phân cực phẳng ở bước sóng của vạch D natri. Các hợp chất nhất định được mô tả ở đây có một hoặc nhiều tâm hoặc trục bất đối xứng và do đó có thể do đó làm phát sinh chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về hóa lập thể tuyệt đối, dưới dạng (R)- hoặc (S)-.

Tùy thuộc vào việc chọn các nguyên liệu ban đầu và quy trình, các hợp chất này có thể có mặt ở dạng của một trong số các chất đồng phân có thể có hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ dưới dạng chất đồng phân quang học tinh sạch, hoặc dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân, chẳng hạn như raxemat và hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, tùy thuộc vào số lượng bất đối xứng các nguyên tử cacbon. Sáng chế

muốn bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có như vậy, bao gồm hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh, và dạng tinh sạch quang học. Các chất đồng phân (R)- và (S)- có hoạt tính quang học có thể được điều chế sử dụng synthon bất đối xứng hoặc chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được phân giải sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất này có liên kết đôi, phân tử thể có thể là cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất này có xycloalkyl được thế hai lần, phân tử thể xycloalkyl này có thể có cấu hình cis- hoặc trans. Tất cả các dạng hỗn hợp cũng được dự định bao gồm.

Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng racemic hoặc được làm giàu chất đồng phân đối ảnh, ví dụ cấu hình (R)-, (S)- hoặc (R,S)-. Trong các phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối xứng có ít nhất 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong cấu hình (R)- hoặc (S)-. Phân tử thể ở các nguyên tử có liên kết đôi không no có thể tồn tại, có mặt ở dạng cis- (Z)- hoặc trans- (E)-.

Theo đó, như được sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng một trong số các chất đồng phân, rotamer, atropisomer, chất hỗn hợp hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, dưới dạng chất đồng phân hình học (cis hoặc trans) gần như tinh sạch, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học (thể đối quang), racemat hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp xác định hóa lập thể và sự tách các chất đồng phân lập thể đã được biết rõ trong lĩnh vực này (ví dụ, xem "Advanced Organic Chemistry", 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992). Hỗn hợp thu được bất kỳ của các chất đồng phân có thể được tách trên cơ sở các khác biệt hóa lý của các thành phần, thành các chất đồng phân hình học hoặc quang học tinh sạch hoặc gần như tinh sạch, chất đồng phân không đối quang, racemat, ví dụ, bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

Racemat của các sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian có thể được phân giải thành thể đối quang quang học bằng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách tách muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được bằng axit hoặc bazơ có hoạt

tính quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Do đó, đặc biệt là, gốc bazơ có thể được dùng để phân giải hợp chất theo sáng chế thành thể đối quang quang học của chúng, ví dụ, bằng kết tinh phân đoạn muối được tạo ra bằng axit có hoạt tính quang học, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diaxetyl tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được phân giải bằng sắc ký bất đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) sử dụng chất hấp phụ bất đối xứng.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. Đặc biệt, “muối” bao gồm “muối được dụng”. Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối mà giữ lại các hiệu quả và đặc tính sinh học của hợp chất theo sáng chế và, điển hình là các muối này không phải là các muối không được mong đợi về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo muối axit và/ hoặc muối bazơ do sự có mặt của nhóm amino và/ hoặc carboxyl tương tự của chúng.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra bằng axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydroclorua, chlorthephylonat, xitrat, ethandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hippurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, succinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và trifloaxetat.

Axit vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và hợp chất tương tự.

Axit hữu cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và hợp chất tương tự. Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra bằng bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, muối amoni và các kim loại từ các cột I đến XII của bảng hệ thống tuần hoàn Men-đê-lê-ép. Theo các phương án nhất định, các muối này được tạo dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi,

magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

Bazơ hữu cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, amin bậc một, bậc hai, và amin bậc ba, các amin được thể bao gồm amin được thể có ngoài tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion, và hợp chất tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanol amin, diethylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Muối được dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc bazơ hoặc gốc axit, bằng phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của bazơ thích hợp (chẳng hạn như Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp nước và dung môi hữu cơ. Nói chung, việc sử dụng môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được mong đợi, khi thích hợp. Danh sách các muối thích hợp bổ sung có thể được tìm thấy, ví dụ, trong "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của chúng, hoặc bao gồm dung môi khác được sử dụng cho việc kết tinh của chúng. Hợp chất theo sáng chế vốn có thể tạo ra hoặc bằng cách thiết kế có thể tạo ra solvat bằng dung môi được dụng (bao gồm nước); do đó, người ta dự định rằng sáng chế bao gồm cả hai dạng được solvat hóa và dạng không được solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức hợp phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối được dụng của chúng) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử dung môi thường được sử dụng trong lĩnh vực dược, mà được biết đến là vô hại đối với người nhận, ví dụ, nước, etanol, và hợp chất tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức hợp tại đó phân tử dung môi là nước.

Hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, hydrat và solvat của chúng, vốn có thể tạo ra hoặc do thiết kế có thể tạo ra chất đa hình.

Công thức bất kỳ được xác định ở đây cũng được dự định là mô tả các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất này. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc đã được mô tả bằng các công thức đã được xác định ở đây ngoại trừ rằng một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng phân tử hoặc số khối được chọn. Các ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp thành hợp chất theo sáng chế lần lượt bao gồm đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, chẳng hạn như  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ . Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau như được xác định ở đây, ví dụ các hợp chất được đánh dấu đồng vị mà các đồng vị có hoạt tính phóng xạ kết hợp, chẳng hạn như  $^3\text{H}$  và  $^{14}\text{C}$ , hoặc các hợp chất được đánh dấu đồng vị mà đồng vị không có hoạt tính phóng xạ kết hợp, chẳng hạn như  $^2\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$  có mặt. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này là hữu dụng trong nghiên cứu về chuyển hóa (bằng  $^{14}\text{C}$ ), nghiên cứu động học của phản ứng (bằng, ví dụ  $^2\text{H}$  hoặc  $^3\text{H}$ ), các kỹ thuật phát hiện hoặc kỹ thuật tạo ảnh, chẳng hạn như kỹ thuật chụp ảnh cắt lớp nhờ phát xạ positron (PET) hoặc kỹ thuật chụp hình vi tính bức xạ photon đơn (SPECT) bao gồm thử nghiệm phân phối dược chất hoặc thử nghiệm phân phối mô cơ chất, hoặc trong việc điều trị bằng phóng xạ của bệnh nhân. Đặc biệt là,  $^{18}\text{F}$  hoặc hợp chất được đánh dấu có thể là đặc biệt được mong đợi đối với các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Nói chung, hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này hoặc bằng quy trình tương tự các quy trình đã được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và phần điều chế sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã được sử dụng trước đây.

Ngoài ra, sự thế bằng các chất đồng vị nặng, đặc biệt đơteri (tức là,  $^2\text{H}$  hoặc D) có thể thu được các lợi ích trị liệu bệnh nhất định do tính ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ thời gian bán rã in vivo tăng hoặc yêu cầu liều giảm hoặc sự cải thiện trong chỉ số trị liệu bệnh. Cần hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được coi là phần tử thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ “yếu tố làm giàu đồng vị” như được sử dụng ở đây có nghĩa là tỷ lệ giữa độ giàu đồng vị và độ giàu tự nhiên của đồng vị đã được chỉ rõ. Nếu phần tử thế trong hợp chất của sáng chế đơteri đã được mô tả, hợp chất này có yếu tố làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri đã được chỉ ra ít nhất

là 3500 (52,5% kết hợp đoteri tại mỗi nguyên tử đoteri đã được chỉ ra), ít nhất 4000 (60% kết hợp đoteri), ít nhất 4500 (67,5% kết hợp đoteri), ít nhất 5000 (75% kết hợp đoteri), ít nhất 5500 (82,5% kết hợp đoteri), ít nhất 6000 (90% kết hợp đoteri), ít nhất 6333,3 (95% kết hợp đoteri), ít nhất 6466,7 (97% kết hợp đoteri), ít nhất 6600 (99% kết hợp đoteri), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% kết hợp đoteri).

Solvat được dụng theo sáng chế bao gồm các solvat trong đó dung môi của sự kết tinh có thể được thế bằng đồng vị, ví dụ D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-axeton, d<sub>6</sub>-DMSO.

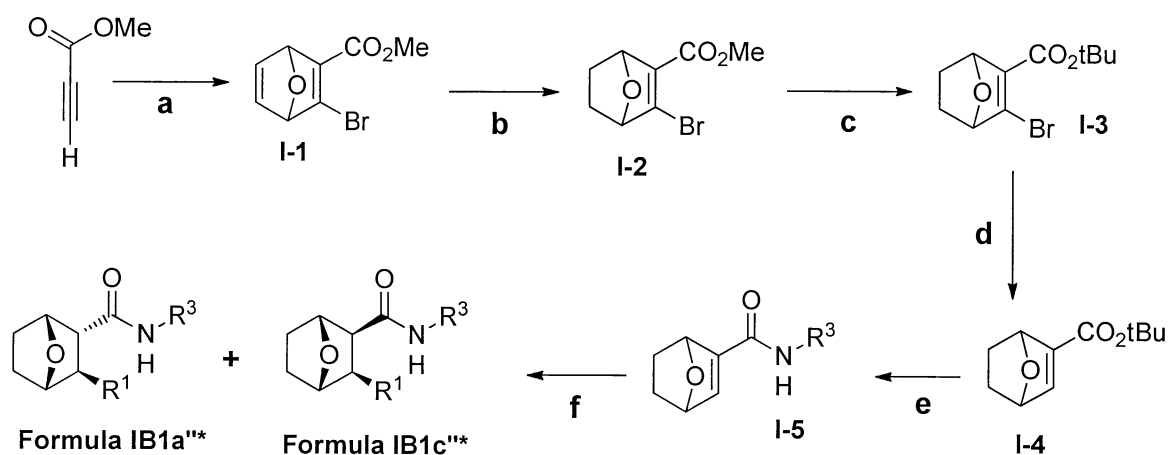
Hợp chất theo sáng chế, tức là hợp chất có công thức (I) mà có nhóm có khả năng hoạt động dưới dạng chất cho và/ hoặc chất nhận đối với liên kết hydro có khả năng tạo chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia nhiệt, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc tiếp xúc trong dung dịch hợp chất có công thức (I) với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh và tách đồng tinh thể được tạo ra theo cách đó. Các chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất tạo đồng tinh thể bao gồm các chất tạo đồng tinh thể đã được mô tả trong WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

## II. Điều chế hợp chất theo sáng chế

Sáng chế cũng bao gồm quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế. Trong các phản ứng được mô tả, có thể cần phải bảo vệ các nhóm chức phản ứng, ví dụ các nhóm hydroxy, amino, imino, thio hoặc carboxy, là các nhóm được mong đợi trong sản phẩm cuối cùng, để tránh sự tham gia không được mong đợi của chúng trong các phản ứng này. Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng theo thực hành chuẩn, ví dụ, xem T.W. Greene và P. G. M. Wuts trong "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991.

Thông thường, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các con đường tổng hợp 1-6 được đề cập sau đây, trong đó R<sup>1</sup> và R<sup>3</sup> và các công thức là như được xác định trong phần mô tả chi tiết sáng chế. Các sơ đồ phản ứng sau đây được xác định để làm minh họa, không nhằm hạn chế sự mô tả quy trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế. Sự mô tả chi tiết quy trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế được xác định trong phần ví dụ thực hiện sáng chế sau đây.

## Lộ trình tổng hợp chung 1



\* Sản phẩm bao gồm hỗn hợp các công thức như được thể hiện và chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng.

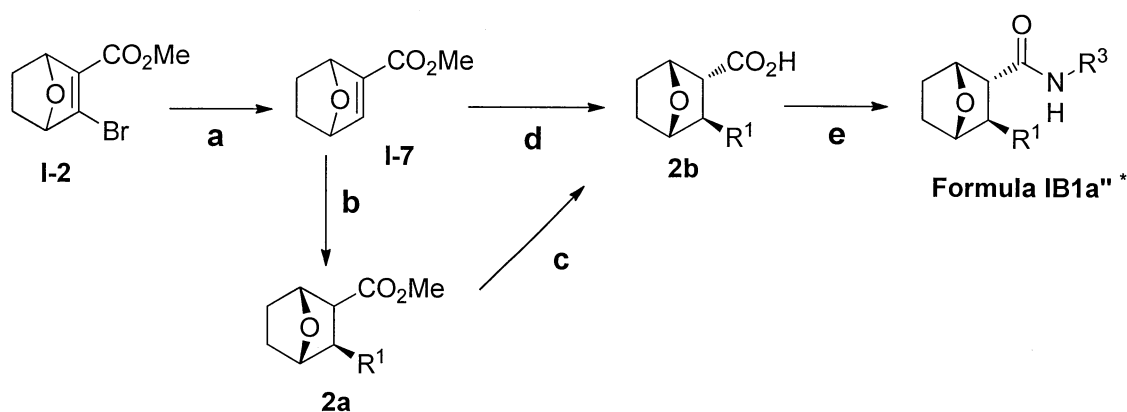
Điều kiện phản ứng:

- Chất trung gian I-1 có thể được điều chế từ methyl propiolat bằng cách brom hóa, tiếp đó là phản ứng Diels-Alder với furan. Phương pháp brom hóa đã được biết đến, sử dụng N-bromosuccinimide hoặc các chất brom hóa tương tự khi có mặt chất xúc tác bạc, chẳng hạn như bạc nitrat trong dung môi phân cực chẳng hạn như axeton hoặc MEK. Sự thêm vòng Diels-Alder xuất hiện có kèm gia nhiệt nhẹ (khoảng 80°C) trong furan dư.
- Hợp chất I-2 có thể được điều chế bằng cách hydro hóa I-1 sử dụng chất xúc tác paladi trong áp suất hydro thấp trong dung môi không proton chẳng hạn như ethyl axetat.
- Hợp chất I-3 có thể được điều chế từ I-2 bằng sự thủy phân methyl este trong điều kiện thông thường, tiếp đó là sự tạo t-butyl este. Sự thủy phân xảy ra trong điều kiện ôn hòa sử dụng bazơ chứa nước (ví dụ, lithi hydroxit, nhiệt độ phòng) trong hỗn hợp dung môi thông thường chứa rượu và đồng dung môi trộn lẫn với nước chẳng hạn như THF. Sự tạo ra t-butyl este có thể được tiến hành trong điều kiện đã biết chẳng hạn như gia nhiệt nhẹ (ví dụ, 40-80°C) bằng DMF di-t-butyl axetal dư trong toluen.
- Hợp chất I-3 được khử brom hóa thuận lợi thành hợp chất I-4 sử dụng sự khử kim loại hòa tan, chẳng hạn như sự khử bằng kẽm trong hỗn hợp chứa nước axit nhẹ. Đồng dung môi thích hợp chẳng hạn như THF được sử dụng, và axit nhẹ

chẳng hạn như axit formic hoặc axit axetic. Phản ứng này có thể được tiến hành ở 0°C đến nhiệt độ phòng.

- e. t-butyl este của hợp chất I-4 có thể được hydro hóa trong điều kiện axit, sử dụng axit mạnh chẳng hạn như axit clohydric, axit sulfuric hoặc axit phosphoric trong dung môi aprotic phân cực thích hợp chẳng hạn như dioxan, để tạo ra axit carboxylic tự do. Điều kiện tạo amit thông thường có thể được sử dụng tạo amit I-5, Ví dụ, axit carboxylic có thể được xử lý anilin mong muốn và chất khử hydrat chẳng hạn như cacbodiimit (DCC, EDCI) và DMAP xúc tác trong pyridin.
- f. Sự aryl hóa hợp chất I-5 bằng este aryl boronat có thể đạt được bằng chất xúc tác dime rodi và BINAP với bazơ chứa nước trong dioxan, kèm theo gia nhiệt vi sóng ở khoảng 100°C. Sự aryl hóa tạo ra hỗn hợp chất đồng phân cis và trans mà có thể được tách; chất đồng phân trans thông thường là sản phẩm chính, có nhóm aryl mà được bổ sung syn vào cầu ete của sản phẩm này.

#### Lộ trình tổng hợp chung 2



\* Sản phẩm này là hỗn hợp công thức IB1a'' và chất đồng phân đối ảnh tương ứng.

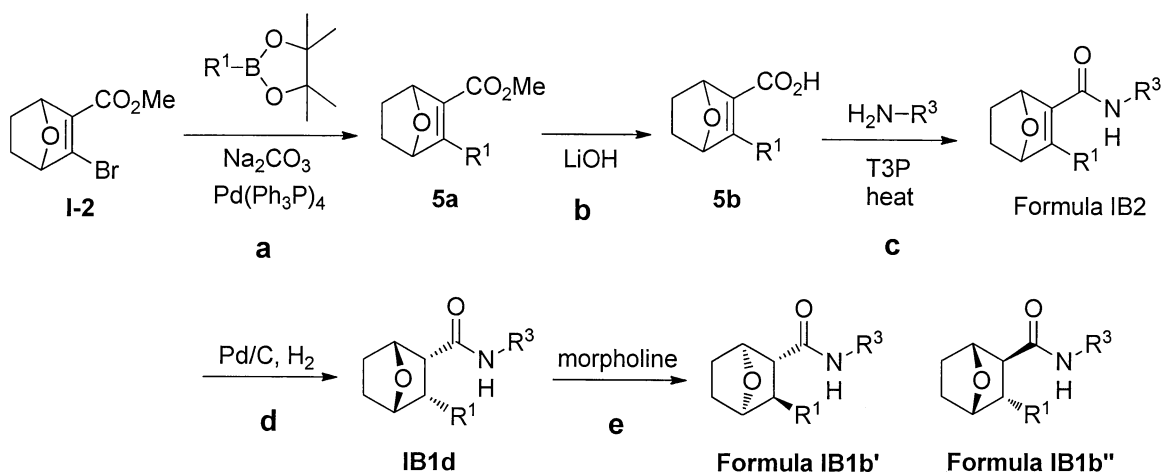
#### Điều kiện phản ứng:

- a. Hợp chất I-2, mà đã được tạo ra trong Lộ trình tổng hợp chung 1, có thể được khử brom hóa bằng kẽm trong axit axetic chứa nước trong điều kiện ôn hòa, ví dụ, 0°C đến nhiệt độ phòng.
- b-c hoặc d. Sự aryl hóa hợp chất I-7 bằng este aryl boronat được tiến hành với chất xúc tác dime rodi cộng với BINAP và bazơ chứa nước trong dioxan, kèm theo gia nhiệt vi sóng ở khoảng 100°C. Sự aryl hóa thu được hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans mà có thể được tách; chất đồng phân trans thường là sản phẩm chính.

phẩm chính, với nhóm aryl được bổ sung nhóm syn vào cầu ete của sản phẩm. Sự thủy phân đối với axit carboxylic có thể đạt được bằng bazơ chứa nước và đồng dung môi hữu cơ trong cùng một bình như là sự aryl hóa, hoặc este này có thể được phân lập và tiếp đó được hydro hóa trong bước riêng biệt.

- e. Sự tạo ra sản phẩm amit có thể được tiến hành sử dụng điều kiện tạo amit đã biết, chẳng hạn như xử lý axit cộng với anilin hoặc amin mong muốn bằng T3P (propyl phosphonic anhydrua) và bazơ amin (diisopropyl etylamin, trietylamin) trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như etyl axetat cộng với DMF, ở nhiệt độ phòng hoặc ở nhiệt độ cao lên đến khoảng 100°C.

### Lộ trình tổng hợp chung 3

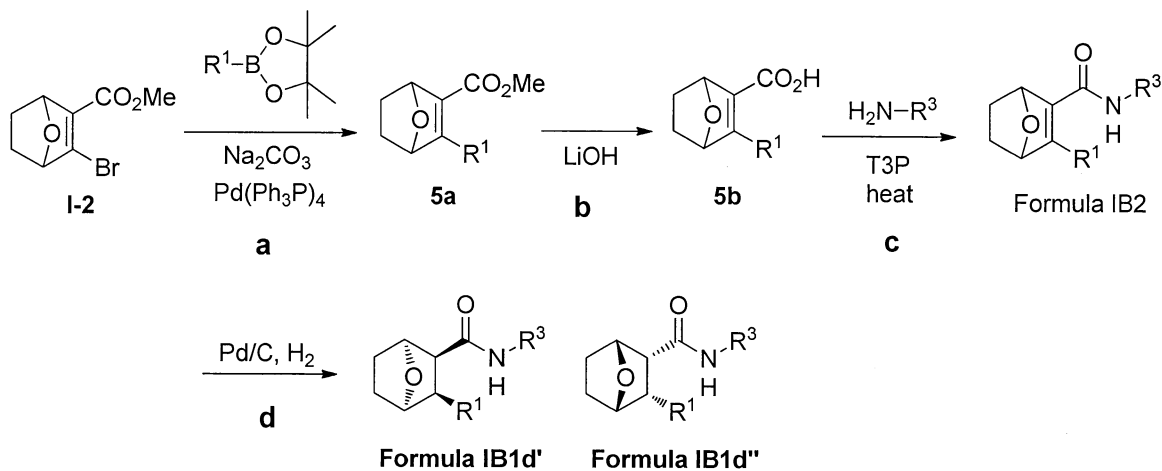


### Điều kiện phản ứng:

- Chất trung gian **5a** có thể được điều chế từ chất trung gian **I-2** sử dụng điều kiện tạo cặp Suzuki chuẩn. Thông thường, làm ấm hỗn hợp hoặc bromua, boronic este, bazơ, và tetrakis trong 3:1 1,4-dioxan: nước được làm ấm (khoảng 100°C) trong 30 phút trong lò phản ứng vi sóng.
- Hợp chất **5b** có thể được điều chế từ **5a** bằng sự thủy phân methyl este trong điều kiện thông thường. Sự thủy phân xảy ra trong điều kiện ôn hòa sử dụng bazơ chứa nước (ví dụ, lithi hydroxit, nhiệt độ phòng) trong hỗn hợp dung môi thông thường chứa rượu và đồng dung môi trộn lẫn với nước chẳng hạn như THF.
- Sự tạo ra sản phẩm amit có thể được tiến hành sử dụng điều kiện tạo amit đã biết, chẳng hạn như xử lý axit cộng với anilin hoặc amin mong muốn bằng T3P (propyl phosphonic anhydrua) và bazơ amin (diisopropyl etylamin, trietylamin) trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như etyl axetat ở nhiệt độ phòng hoặc ở nhiệt độ cao lên đến khoảng 80°C.

- d. Hợp chất IB1d có thể được điều chế bằng sự hydro hóa IB2 sử dụng chất xúc tác paladi trong áp suất hydro giảm trong dung môi chẳng hạn như etyl axetat.
- e. Hợp chất IB1b (chất đồng phân đối ảnh IB1b' và IB1b'') có thể được điều chế bằng cách làm ấm (khoảng 80 °C) dung dịch IB1d trong morpholin.

#### Lộ trình tổng hợp chung 4

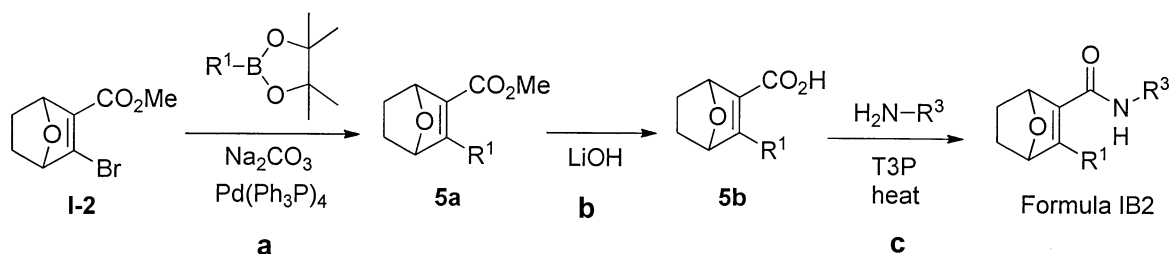


Đi

#### Điều kiện phản ứng:

- Chất trung gian 5a có thể được điều chế từ chất trung gian I-2 sử dụng điều kiện tạo cặp Suzuki chuẩn. Thông thường, hỗn hợp hoặc bromua, este boronic, bazơ, và tetrakis trong 3:1 1,4-dioxan: nước được làm ấm (khoảng 100°C) trong 30 phút trong lò phản ứng vi sóng.
- Hợp chất 5b có thể được điều chế từ 5a bằng sự thủy phân của methyl este trong điều kiện thông thường. Sự thủy phân xảy ra trong điều kiện ôn hòa sử dụng bazơ chứa nước (ví dụ, lithi hydroxit, nhiệt độ phòng) trong hỗn hợp dung môi thông thường chứa rượu và đồng dung môi trộn lẫn với nước chẳng hạn như THF.
- Sự tạo ra sản phẩm amit có thể được tiến hành sử dụng điều kiện tạo amit đã biết, chẳng hạn như xử lý axit cộng với anilin hoặc amin mong muốn bằng T3P (propyl phosphonic anhydrua) và bazơ amin (diisopropyl etylamin, trietylamin) trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như etyl axetat ở nhiệt độ phòng hoặc ở nhiệt độ cao lên đến khoảng 80°C.
- Hợp chất IB1d (chất đồng phân đối ảnh IB1d' và IB1d'') có thể được điều chế bằng sự hydro hóa IB2 sử dụng chất xúc tác paladi trong áp suất hydro thấp trong dung môi chẳng hạn như etyl axetat.

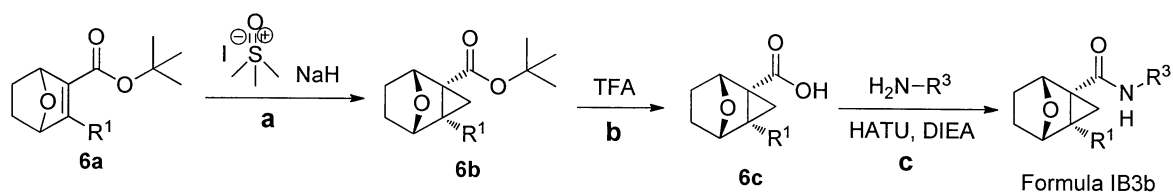
#### Lộ trình tổng hợp chung 5



Điều kiện phản ứng:

- Chất trung gian 5a có thể được điều chế từ chất trung gian I-2 sử dụng điều kiện tạo cặp Suzuki chuẩn. Thông thường, hỗn hợp hoặc bromua, boronic este, bazơ, và tetrakis trong 3:1 1,4-dioxan: nước được làm ấm (khoảng 100°C) trong 30 phút trong lò phản ứng vi sóng.
- Hợp chất 5b có thể được điều chế từ 5a bằng sự thủy phân của methyl este trong điều kiện thông thường. Sự thủy phân xảy ra trong điều kiện ôn hòa sử dụng bazơ chứa nước (ví dụ, lithi hydroxit, nhiệt độ phòng) trong hỗn hợp dung môi thông thường chứa rượu và đồng dung môi trộn lẫn với nước chẳng hạn như THF.
- Sự tạo ra sản phẩm amit có thể được tiến hành sử dụng điều kiện tạo amit đã biết, chẳng hạn như xử lý axit cộng với anilin hoặc amin mong muốn bằng T3P (propyl phosphonic anhydrua) và bazơ amin (diisopropyl etylamin, trietylamin) trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như etyl axetat ở nhiệt độ phòng hoặc ở nhiệt độ cao lên đến khoảng 80°C.

Lộ trình tổng hợp chung 6



Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của quy trình hiện tại, trong đó sản phẩm trung gian thu được ở giai đoạn bất kỳ của chúng được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong đó các nguyên liệu ban đầu được tạo ra in situ trong điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối hoặc nguyên liệu tinh sạch về mặt quang học của chúng.

Điều kiện phản ứng:

- Chất trung gian 6b có thể được điều chế từ chất trung gian 6a sử dụng điều kiện xyclopropan hóa. Thông thường, hỗn hợp trimethylsulfoxoni iodua trong dung

- môi chẳng hạn như DMSO được xử lý bằng NaH tiếp đó là 6a và làm ấm nhẹ (khoảng 50°C) qua đêm.
- b. Hợp chất 6c có thể được điều chế từ 6b bằng điều kiện khử bảo vệ thông thường. Thông thường dung dịch 6b trong dung môi chẳng hạn như DCM được xử lý bằng TFA và khuấy ở nhiệt độ phòng.
  - c. Sự tạo ra IB3b có thể được tiến hành sử dụng điều kiện tạo amit đã biết, chẳng hạn như xử lý axit cộng với anilin hoặc amin mong muốn bằng HATU (1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat) và bazơ amin (diisopropyl etylamin, trietylamin) trong dung môi hữu cơ chẳng hạn như EtOAc ở nhiệt độ phòng hoặc ở nhiệt độ cao lên đến khoảng 80°C.

Hợp chất theo sáng chế và chất trung gian có thể cũng được chuyển hóa cho nhau theo phương pháp thường được biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này.

### III. Phương pháp sử dụng hợp chất và chế phẩm theo sáng chế để trị liệu, và chỉ định

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp của chấn thương khớp ở động vật có vú cần dùng của chúng, phương pháp này bao gồm sử dụng cho động vật có vú lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo sáng chế, trong đó đối tượng bị hoặc có nguy cơ bị tổn thương khớp hoặc viêm khớp. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc chấn thương khớp ở người bệnh, phương pháp này bao gồm: sử dụng cho khớp của bệnh nhân chế phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, nhờ đó điều trị bệnh, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc chấn thương khớp ở bệnh nhân. Theo một số phương án, bệnh nhân bị viêm khớp hoặc chấn thương khớp. Theo một số phương án, cá thể không bị, nhưng có nguy cơ bị, viêm khớp hoặc chấn thương khớp. Theo một số phương án, viêm khớp là thoái hóa khớp, viêm khớp chấn thương, hoặc viêm khớp tự miễn. Theo một số phương án, chế phẩm được sử dụng còn chứa axit hyaluronic.

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng để cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô (MSCs) thành tế bào sụn. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn, phương pháp này bao gồm cho tiếp xúc tế bào gốc trung mô tiếp xúc với lượng đủ của hợp chất theo sáng chế, nhờ đó cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc thành tế bào sụn.

MSC là các tế bào gốc nhiều tiềm năng mà có thể biệt hóa thành một số loại tế bào khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào tạo xương, tế bào sụn và tế bào tạo mỡ. Sự biệt hóa là quy trình mà loại tế bào chuyên biệt được tạo ra từ loại tế bào ít chuyên biệt hơn, ví dụ, tế bào sụn từ MSC. Theo một số phương án, phương pháp này được tiến hành in vitro. Theo một số phương án, phương pháp này được tiến hành in vivo ở động vật có vú và tế bào gốc có mặt ở động vật có vú.

Theo một số phương án, việc cho tiếp xúc này xảy ra trong chất nền hoặc giá đỡ tương hợp sinh học. Theo một số phương án, việc cho tiếp xúc với hợp chất xảy ra kết hợp với một hoặc nhiều yếu tố tạo sụn bổ sung. Theo phương án khác, việc cho tiếp xúc với hợp chất xảy ra kết hợp với chất được chọn từ protein 3 tương tự angiopoietin angiopoietin-like 3 protein (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010 (chất ức chế iNOS), vitamin D3 (cholecalciferol), collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ (ASU), steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic.

Cảm ứng sự biệt hóa của MSC thành tế bào sụn có thể được tiến hành sử dụng lượng hợp chất thích hợp bất kỳ theo sáng chế. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể có mặt với lượng khoảng 0,1mg đến khoảng 10000mg, ví dụ, 1,0mg đến 1000mg, ví dụ, 10mg đến 500mg, theo ứng dụng cụ thể và hiệu lực của hoạt chất. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở nồng độ 0,1 $\mu$ M đến khoảng 100 $\mu$ M, trong tiêm trong khớp đến đầu gối.

Người ta dự định rằng các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, làm giảm nhẹ hoặc phòng ngừa loại tổn thương sụn khớp bất kỳ (ví dụ, tổn thương khớp hoặc chấn thương khớp) bao gồm, ví dụ, tổn thương do biến cố chấn thương hoặc rách gân hoặc dây chằng. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm của sáng chế được sử dụng để phòng ngừa hoặc làm giảm nhẹ viêm khớp hoặc tổn thương khớp, ví dụ trong trường hợp lịch sử trong di truyền hoặc lịch sử gia đình bị viêm khớp hoặc tổn thương khớp hoặc chấn thương khớp hoặc trước hoặc trong khi phẫu thuật khớp. Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được sử dụng để điều trị tổn thương khớp. Theo các phương án cụ thể, tổn thương khớp là tổn thương khớp do chấn thương. Theo phương án khác, tổn thương khớp là tổn thương do tuổi hoặc do sự không hoạt động. Vẫn theo các phương án khác, tổn thương khớp là tổn thương do rối loạn tự miễn. Theo một số phương án

của sáng chế, hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, làm giảm nhẹ hoặc phòng ngừa thoái hóa khớp. Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được sử dụng để làm giảm nhẹ hoặc phòng ngừa viêm khớp ở đối tượng có nguy cơ bị hoặc đang bị viêm khớp. Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được sử dụng để làm giảm nhẹ hoặc phòng ngừa tổn thương khớp ở đối tượng có nguy cơ bị hoặc đang bị tổn thương khớp.

Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sáng chế đề xuất phương pháp kích thích sự tăng sinh tế bào sụn và sự sản xuất mô sụn mà đã bị tổn thương, ví dụ, do tổn thương do chấn thương hoặc bệnh sụn. Theo các phương án cụ thể, các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sáng chế là hữu dụng cho việc điều trị tổn thương sụn ở các khớp, ví dụ, ở bề mặt được nối khớp, ví dụ, gai, vai, khuỷu tay, cổ tay, các khớp ngón tay, hông, đầu gối, mắt cá chân, và các khớp ngón chân. Các ví dụ về bệnh hoặc rối loạn mà có thể hưởng lợi từ sự điều trị bao gồm thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, các bệnh tự miễn khác, hoặc viêm xương sụn bóc tách. Ngoài ra, tổn thương sụn hoặc vỡ sụn xảy ra do các rối loạn di truyền hoặc rối loạn chuyển hóa nhất định, dị dạng sụn thường được thấy ở dạng chứng lùn ở người, và/ hoặc tổn thương sụn hoặc vỡ sụn thường là do phẫu thuật tái tạo; do đó hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sẽ là trị liệu hữu dụng ở các bệnh nhân này, hoặc một mình hoặc kết hợp với các phương pháp khác.

Người ta còn dự định rằng hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, làm giảm nhẹ hoặc phòng ngừa rối loạn sụn và/ hoặc triệu chứng có liên quan hoặc ảnh hưởng của các tình trạng này. Các tình trạng hoặc rối loạn làm ví dụ minh họa cho việc điều trị, cải thiện và/ hoặc phòng ngừa bằng hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sáng chế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh luput ban đỏ toàn thân, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp mạn tính thiếu niên, thoái hóa khớp, bệnh thoái hóa đĩa đệm, viêm đốt sống, hội chứng Ehlers Danlos, xơ cứng toàn thân (bệnh xơ cứng bì) hoặc bệnh gân. Các tình trạng hoặc rối loạn khác mà có thể được hưởng lợi từ sự điều trị bằng các hợp chất cho việc cải thiện các ảnh hưởng có liên quan bao gồm bệnh viêm cơ tự phát (chứng viêm da và cơ, viêm đa cơ), hội chứng Sjogren, viêm mạch hệ thống, bệnh sarcoid, bệnh thiếu máu tan máu tự miễn (bệnh giảm huyết cầu toàn thể miễn dịch, bệnh hemoglobin niệu cực phát về đêm), bệnh giảm tiểu cầu tự miễn (ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh giảm tiểu cầu qua

trung gian miễn dịch), bệnh viêm tuyến giáp (bệnh Grave, viêm tuyến giáp Hashimoto, viêm tuyến giáp lympho bào ở trẻ em, bệnh teo tuyến giáp), bệnh đái tháo đường, bệnh thận qua trung gian miễn dịch (viêm thận tiểu cầu, viêm thận kẽ), các bệnh thoái hóa myelin của hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại vi chẳng hạn như bệnh xơ rải rác, bệnh đa dây thần kinh thoái hóa myelin tự phát hoặc hội chứng Guillain-Barré, và bệnh đa dây thần kinh thoái hóa myelin viêm mạn tính, các bệnh gan mật chẳng hạn như viêm gan nhiễm trùng (viêm gan A, B, C, D, E và các virus không liên quan đến hepatotropic khác), viêm gan mạn tính tự miễn, bệnh xơ ống mật nguyên phát, bệnh viêm gan u hạt, và bệnh sưng ống gan xơ hóa nguyên phát, bệnh viêm ruột (bệnh viêm ruột kết gây loét: bệnh Crohn), bệnh ruột nhạy cảm với gluten, và bệnh Whipple, các bệnh da tự miễn hoặc bệnh da qua trung gian miễn dịch bao gồm bệnh da bong nước, bệnh hồng ban đa dạng và chàm tiếp xúc, bệnh vẩy nến, các bệnh dị ứng chẳng hạn như hen, viêm mũi dị ứng, viêm da cơ địa dị ứng, dị ứng thức ăn và mề đay, các bệnh miễn dịch của phổi chẳng hạn như viêm phổi tăng eosin, xơ hóa phổi tự phát và bệnh phổi tăng mẫn cảm, các bệnh liên quan đến cấy ghép bao gồm bệnh thải loại mảnh ghép và bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép.

Theo một số phương án, các hợp chất và chế phẩm của sáng chế được sử dụng bằng việc tiêm trực tiếp vào hoạt dịch của khớp, sử dụng toàn thân (qua đường miệng hoặc qua đường tĩnh mạch) hoặc trực tiếp vào chỗ hổng của sụn, hoặc một mình hoặc phức hợp với chất mang thích hợp đối với sự giải phóng kéo dài của protein. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng trong chất nền hoặc giá đỡ tương hợp sinh học. Hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sáng chế có thể cũng được sử dụng kết hợp với quy trình phẫu thuật tại khớp bị hổng. Việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể xảy ra trước, trong hoặc kết hợp với, và/ hoặc sau quy trình phẫu thuật. Ví dụ, các hợp chất, chế phẩm và phương pháp sáng chế có thể được sử dụng để mở rộng quần thể tế bào sụn trong nuôi cấy đối với cấy ghép tế bào sụn tự thân hoặc cấy ghép tế bào sụn dị sinh (ACI). Tế bào sụn có thể tùy ý được cấy ghép cùng với việc điều trị đồng thời bao gồm việc sử dụng và chế phẩm của sáng chế. Trong các quy trình này, ví dụ, tế bào sụn có thể được thu hoạch bằng cách nội soi từ vùng chịu tải trọng nhỏ không bị tổn thương của khớp bị tổn thương, và có thể được nuôi cấy in vitro, tùy ý khi có mặt các hợp chất và chế phẩm của sáng chế và/ hoặc các yếu tố tăng trưởng khác để làm tăng số lượng tế bào trước ghép. Các giống nuôi cấy đã

được mở rộng tiếp đó tùy ý được trộn với các hợp chất và chế phẩm của sáng chế và/ hoặc được đặt trong khoang khớp hoặc trực tiếp vào chỗ tổn thương. Theo các phương án nhất định, các giống nuôi cấy đã được mở rộng (tùy ý cùng với hợp chất theo sáng chế) được đặt trong khoang khớp lơ lửng trong chất nền hoặc màng. Theo phương án khác, các hợp chất và chế phẩm của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều mảnh ghép màng xương hoặc màng sụn mà chứa các tế bào tạo sụn và/ hoặc hỗ trợ giữ tế bào sụn đã được ghép hoặc tế bào tiền sụn đúng vị trí. Theo một số phương án, các hợp chất và chế phẩm của sáng chế được sử dụng để sửa chữa tổn thương sụn kết hợp với các quy trình khác, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở rửa khớp, kích thích tủy xương, mài bớt sụn, khoan dưới sụn, hoặc khoan kích thích tạo xương xương dưới sụn đầu gối. Tùy ý, sau khi sử dụng các hợp chất và chế phẩm của sáng chế và sự tăng trưởng của sụn, việc điều trị bằng phẫu thuật bổ sung có thể có lợi cho (các) bề mặt sụn được tạo mới đường viền thích hợp.

Colagen là thành phần cấu trúc chính của da. Colagen rất quan trọng đối với sức khỏe của da và đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị nếp nhăn và lão hóa da, và là một sự hỗ trợ chữa bệnh đối với bệnh nhân bỏng. Colagen được sản sinh ở nguyên bào sợi, và cả colagen của người và colagen của bò đều được sử dụng rộng rãi. Người ta dự định rằng các hợp chất và/ hoặc chế phẩm của sáng chế có thể thúc đẩy sự biểu hiện của colagen ở da người. Sáng chế do đó đề xuất phương pháp làm tăng sự tạo colagen ở nguyên bào sợi bằng cách cho nguyên bào sợi tiếp xúc với hợp chất hoặc chế phẩm của sáng chế, nhờ đó làm tăng sự tạo colagen ở nguyên bào sợi. Sự tiếp xúc này có thể là in vivo bằng việc tiêm trực tiếp hợp chất này vào khu vực cần điều trị. Sự tiếp xúc này có thể là in vitro vào quần thể nguyên bào sợi.

“Bệnh nhân” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ đối tượng bất kỳ mà được sử dụng hợp chất trị liệu theo sáng chế. Người ta dự định rằng hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sáng chế có thể được sử dụng để điều trị động vật có vú. Như được sử dụng ở đây “đối tượng” dùng để chỉ động vật có vú bất kỳ, bao gồm người, động vật nuôi trong nhà và động vật trong trang trại, và vườn bách thú, động vật thể thao hoặc động vật cưng nuôi trong nhà, chẳng hạn như gia súc (ví dụ bò cái), ngựa, chó, cừu, lợn, thỏ, dê, mèo, v.v. Theo một số phương án của sáng chế, đối tượng là người. Theo các phương án nhất định, đối tượng là ngựa. Theo các phương án khác đối tượng là chó.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả trị liệu” của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà sẽ tạo ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng y học của đối tượng, ví dụ, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính enzym hoặc protein, hoặc làm giảm nhẹ triệu chứng, làm thuyên giảm tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển của bệnh, hoặc phòng ngừa bệnh, v.v. Theo một phương án không bị giới hạn, thuật ngữ “lượng có hiệu quả trị liệu” dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho đối tượng, có hiệu quả đối với (1) ít nhất làm thuyên giảm, ức chế, phòng ngừa và/ hoặc làm giảm nhẹ một phần tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh. Theo phương án không bị giới hạn khác, thuật ngữ “lượng có hiệu quả trị liệu” dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho tế bào, mô hoặc vật liệu sinh học phi tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả để thúc đẩy sự tạo sụn.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “điều trị”, “điều trị bệnh”, “sự điều trị” cộng với “làm giảm nhẹ” và “làm thuyên giảm” dùng để chỉ dấu hiệu phân biệt bất kỳ về sự thành công trong sự điều trị hoặc sự cải thiện chấn thương, bệnh lý, tình trạng, hoặc triệu chứng (ví dụ, đau), bao gồm các thông số khách quan hoặc chủ quan bất kỳ chẳng hạn như sự di chuyển; sự thuyên giảm; sự giảm bớt triệu chứng hoặc làm cho triệu chứng, chấn thương, bệnh lý hoặc tình trạng chấp nhận được hơn đối với bệnh nhân; giảm tần suất hoặc thời gian của triệu chứng hoặc tình trạng; hoặc, trong một số trường hợp, phòng ngừa sự khởi phát triệu chứng hoặc tình trạng. Sự điều trị hoặc cải thiện triệu chứng có thể dựa vào thông số khách quan hoặc chủ quan bất kỳ; bao gồm, ví dụ, kết quả khám sức khỏe.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng “cần dùng” sự điều trị nếu đối tượng này sẽ được hưởng lợi ích về mặt sinh học, y học hoặc chất lượng cuộc sống từ sự điều trị này.

“Có nguy cơ tăng đối với” dùng để chỉ bệnh nhân có nguy cơ trung bình đối với mắc bệnh hoặc tình trạng cụ thể nêu trên, trong đó nguy cơ tăng này là do tình trạng sức khỏe hiện tại, lịch sử di truyền hoặc lịch sử gia đình, tổn thương hiện tại hoặc tổn thương từ trước, hoạt động hoặc tình trạng đi ngoài lặp đi lặp lại.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “cho tiếp xúc” dùng để chỉ quy trình cho ít nhất hai loại khác biệt tiếp xúc với nhau sau cho chúng có thể phản ứng. Tuy nhiên, cần hiểu rằng sản phẩm phản ứng thu được có thể được tạo ra trực tiếp từ phản ứng

giữa chất phản ứng bổ sung hoặc chất trung gian từ một hoặc nhiều chất phản ứng bổ sung mà có thể được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng.

Như được sử dụng ở đây, “sử dụng” dùng để chỉ việc sử dụng cho khớp cụ thể.

#### IV. Dược phẩm, Thuốc, Kit

Chế phẩm trị liệu chứa hợp chất theo sáng chế thuộc phạm vi của sáng chế. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, muối của chúng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, của sáng chế, và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm được bào chế để phân phối trong khớp, chế phẩm chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, và tá dược dược dụng.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể cũng bao gồm protein tương tự angiopoietin-3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010 (chất ức chế iNOS), vitamin D3 (cholecalciferol), collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ (ASU) hoặc axit hyaluronic. ANGPTL3 được mô tả chi tiết hơn trong WO/2011/008773.

Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa axit hyaluronic hoặc dẫn xuất của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất mang dược dụng” bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, các chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn sự hấp thụ, muối, chất bảo quản, chất làm ổn định dược chất, chất kết dính, tá dược, chất rải, chất trơn, hương liệu, chất điều vị, thuốc nhuộm, và các chất khác và tổ hợp của chúng, như được biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329 và các ấn phẩm tiếp theo của nó). Ngoại trừ nếu chất mang thông thường bất kỳ không thích hợp với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó trong chế phẩm trị liệu hoặc dược phẩm được dự tính đến.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng bao gồm tá dược, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch chứa nước và dung dịch không chứa nước, dung dịch vô trùng đẳng trương, mà có thể chứa chất oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, và chất tan mà làm cho chế phẩm trở nên đẳng trương, và hỗn dịch vô trùng chứa nước và

hỗn dịch vô trùng không chứa nước mà có thể bao gồm chất lơ lửng, chất hòa tan, chất làm đặc, chất làm ổn định, và chất bảo quản. Theo các phương án nhất định được phẩm chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo sáng chế kết hợp với chất bào chế được dụng được chọn cho sự thích hợp đối với cách sử dụng, dạng phân phối, và liều mong muốn. Xem, ví dụ, Remington's. Chất dẫn thuốc hoặc chất mang cơ bản trong được phẩm có thể có bản chất chứa nước hoặc không chứa nước. Ví dụ, chất dẫn thuốc hoặc chất mang thích hợp để tiêm có thể là nước, dung dịch nước muối sinh lý hoặc dịch não tủy nhân tạo, tùy ý được bổ sung các chất khác mà thông thường trong chế phẩm để sử dụng sử ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, chất đệm có thể được sử dụng, ví dụ, để duy trì chế phẩm ở pH sinh lý hoặc ở pH tương đối thấp pH, thông thường nằm trong khoảng pH 5 đến khoảng pH 8, và có thể tùy ý bao gồm sorbitol, albumin huyết thanh hoặc thành phần bổ sung khác. Theo các phương án nhất định được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế cho việc bảo quản ở dạng đông khô sử dụng tá được thích hợp (ví dụ, sucroza).

Các tá được rắn thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie cacbonat; magie stearat; talc; pectin; dextrin; tinh bột; tragacanth; sáp nóng chảy thấp; bơ cacao; hydrat cacbon; các đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol, tinh bột từ ngô, lúa mì, gạo, khoai tây, hoặc các thực vật khác; xenluloza chẳng hạn như metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, hoặc natri carboxymetylxenluloza; và các gôm bao gồm arabic và tragacanth; cũng như các protein bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gelatin và collagen. Nếu muốn, chất gây rã hoặc chất hòa tan có thể được bổ sung, chẳng hạn như polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang, thạch, axit alginic, hoặc muối của chúng, chẳng hạn như natri alginat.

Các chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương, ví dụ, nước hoặc dung dịch nước/propylen glycol. Để tiêm, các chế phẩm lỏng có thể được bào chế trong dung dịch polyetylen glycol chứa nước.

Các dung dịch chứa nước thích hợp để sử dụng có thể được điều chế bằng cách hòa tan hoạt chất trong nước và bổ sung thuốc nhuộm, chất điều vị, chất làm ổn định và chất làm đặc thích hợp như mong muốn. Hỗn dịch chứa nước thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được tạo ra bằng cách phân tán hoạt chất đã được phân chia mịn trong nước với nguyên liệu nhót, chẳng hạn như gôm tự nhiên hoặc gôm tổng

hợp, nhựa, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacanth và gôm acacia, và chất phân tán hoặc chất làm ướt chẳng hạn như phosphatit có trong tự nhiên (ví dụ, lecithin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ, polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo chuỗi dài (ví dụ, heptadecaetylen oxycetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần được tạo dẫn xuất từ axit béo và hexitol (ví dụ, polyoxyetylen sorbitol mono-oleat), hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần được tạo dẫn xuất từ axit béo và hexitol anhydrua (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan mono-oleat). Hỗn dịch chứa nước có thể cũng chứa một hoặc nhiều chất bảo quản chẳng hạn như etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất điều vị và một hoặc nhiều chất ngọt, chẳng hạn như sucroza, aspartam hoặc saccharin. Chế phẩm có thể được điều chỉnh nồng độ mol.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế với chất, chẳng hạn như vi cầu tiêm, hạt phân hủy sinh học, hợp chất polyme, hạt, hoặc liposom hoặc chất nền tương hợp sinh học khác mà mang lại sự giải phóng có kiểm soát hoặc kéo dài của hợp chất theo sáng chế tiếp đó có thể được phân phối qua việc tiêm depot. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được bao nang trong liposom, hoặc được điều chế dưới dạng vi hạt hoặc vi nang hoặc có thể được kết hợp vào các chất dẫn thuốc khác, chẳng hạn như polyme phân hủy sinh học, hydrogel, cyclodextrin (xem ví dụ Gonzalez et al., 1999, Bioconjugate Chem., 10, 1068-1074; Wang et al., International PCT publication Nos. WO 03/47518 và WO 03/46185), axit poly(lactic-co-glycolic) (PLGA) và vi cầu PLGA vi cầu (xem ví dụ U.S. Pat. No. 6,447,796 và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2002130430), nang nano phân hủy sinh học, và vi cầu phân hủy sinh học, hoặc bằng vector có protein (O'Hare và Normand, International PCT Publication No. WO 00/53722) hoặc bằng việc sử dụng thể liên hợp. Các dụng cụ phân phối thích hợp khác bao gồm dụng cụ phân phối có thể cấy ghép.

Trong khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất hoặc dược phẩm được đề xuất để sử dụng làm thuốc thuốc cho việc điều trị tổn thương khớp được dự tính. Theo các phương án nhất định hợp chất theo sáng chế để dùng làm thuốc cho việc cải thiện viêm khớp hoặc tổn thương khớp được đề xuất. Theo một số phương án viêm khớp là

thoái hóa khớp, viêm khớp chấn thương hoặc viêm khớp tự miễn. Theo một số phương án tổn thương khớp là tổn thương do chấn thương khớp, tổn thương tự miễn, tổn thương do tuổi già, hoặc tổn thương do việc không hoạt động.

Ngoài hợp chất theo sáng chế, thuốc có thể còn bao gồm chất thứ hai. Chất thứ hai có thể là một hoặc nhiều yếu tố tạo sụn bổ sung (ví dụ, canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010 (chất ức chế iNOS), vitamin D3 (cholecalciferol), collagen hydrolyzat, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ (ASU), hợp chất được mô tả trong WO2012/129562, kartogenin), steroid, chất kháng viêm không steroid (NSAID), v.v.). Theo một số phương án, thuốc này có thể bao gồm chất được chọn protein tương tự angiotensin- 3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010 (chất ức chế iNOS), vitamin D3 (cholecalciferol), collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ (ASU), steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic.

Được đề xuất là kit chứa hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án được đề xuất là kit để tạo ra đơn vị sử dụng liều đơn. Kit này bao gồm vật chứa thứ nhất chứa hợp chất theo sáng chế dưới dạng chất rắn khô và vật chứa thứ hai có công thức hoàn nguyên chứa nước. Theo các phương án nhất định một vật chứa bao gồm ống tiêm đã đóng sẵn thuốc một buồng. Theo các phương án khác vật chứa được hoàn thiện dưới dạng thuốc tiêm đóng sẵn thuốc nhiều buồng.

#### V. Phương pháp sử dụng và liều

Nói chung, hợp chất theo sáng chế sẽ được sử dụng với lượng có hiệu quả trị liệu qua các cách thức thông thường và các cách thức chấp nhận được đã biết trong lĩnh vực này, hoặc đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu.

Các hợp chất và chế phẩm của sáng chế có thể được sử dụng bằng tiêm trực tiếp vào hoạt dịch của khớp, sử dụng toàn thân (qua đường miệng hoặc qua đường tĩnh mạch) hoặc trực tiếp vào tổn thương khớp, hoặc một mình hoặc tạo phức với chất mang thích hợp cho việc giải phóng kéo dài protein. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng trong chất nền hoặc giá đỡ tương hợp sinh học. Hợp chất, chế phẩm, và phương pháp sáng chế có thể cũng được sử dụng kết hợp với quy trình phẫu thuật ở khớp bị tổn thương. Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế có thể diễn ra trước, trong hoặc kết hợp với, và/ hoặc sau quy trình phẫu thuật. Ví dụ, các hợp chất, chế phẩm và phương pháp sáng chế có thể được sử dụng để mở rộng quần thể tế bào

sụn trong nuôi cấy đối với cấy ghép tế bào sụn tự thân hoặc cấy ghép tế bào sụn dị sinh (ACI). Tế bào sụn có thể tùy ý được cấy cùng với việc điều trị đồng thời bao gồm việc sử dụng polypeptit và chế phẩm của sáng chế. Trong các quy trình này, ví dụ, tế bào sụn có thể được thu hoạch nội soi từ vùng chịu tải trọng nhỏ không bị tổn thương của khớp bị tổn thương, và có thể được nuôi cấy in vitro, tùy ý khi có mặt các hợp chất và chế phẩm của sáng chế và/ hoặc các yếu tố tăng trưởng khác để làm tăng số lượng tế bào trước khi cấy ghép. Các giống nuôi cấy đã được mở rộng tiếp đó tùy ý được trộn với các hợp chất và chế phẩm của sáng chế và/ hoặc được đặt trong khoang khớp hoặc trực tiếp vào chỗ tổn thương. Theo các phương án nhất định, các giống nuôi cấy đã được mở rộng (tùy ý với hợp chất theo sáng chế) được đặt trong khoang khớp lơ lửng trong chất nền hoặc màng. Theo phương án khác, các hợp chất và chế phẩm của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều mảnh ghép màng xương hoặc màng sụn mà chứa tế bào tạo sụn và/ hoặc hỗ trợ để giữ tế bào sụn đã được ghép hoặc tế bào tiền sụn đúng vị trí. Theo một số phương án, các hợp chất và chế phẩm của sáng chế được sử dụng để sửa chữa tổn thương sụn kết hợp với các quy trình khác, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở rửa khớp, kích thích tủy xương, mài bớt sụn, khoan dưới sụn, hoặc khoan kích thích tạo xương xương dưới sụn đầu gối. Tùy ý, sau việc sử dụng hợp chất và chế phẩm của sáng chế và sự tăng trưởng của sụn, việc điều trị bằng phẫu thuật bổ sung có thể có lợi cho (các) bề mặt sụn được tạo mới đường viền thích hợp.

Phương pháp bất kỳ để phân phối hợp chất theo sáng chế của sáng chế đến khớp bị tổn thương có thể được sử dụng. Trong thực tiễn của sáng chế, chế phẩm có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ được tiêm, ví dụ, trong khớp (tức là, vào khớp), tĩnh mạch, dưới da; được tiêm truyền, hoặc được cấy ghép, ví dụ, trong màng, chất nền, dụng cụ, v.v. Khi được tiêm, truyền hoặc cấy, sự phân phối có thể hướng vào mô hoặc khớp thích hợp, và sự phân phối có thể là sự phân phối bằng tiêm nhanh một liều trực tiếp hoặc sự phân phối liên tục. Theo một số phương án sự phân phối có thể ở mô thích hợp được định vị ở gần khớp bị hỏng. Theo một số phương án, sự phân phối có thể là thông qua sự tỏa lan, hoặc thông qua việc tiêm nhanh một liều giải phóng được xác định thời gian. Theo một số phương án, hệ giải phóng có kiểm soát (ví dụ, bơm) có thể được đặt gần đích trị liệu bệnh, ví dụ, gần khớp mà polypeptit được dùng.

Theo phương án khác, chế phẩm có thể được chọn cho việc phân phối qua đường miệng hoặc đường hít thở.

Dược phẩm bào chế của sáng chế có thể được đề xuất dưới dạng muối và có thể được tạo ra bằng nhiều axit, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit clohydric, axit sulfuric, axetic, axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit succinic, v.v. Muối có xu hướng tan tốt hơn trong dung môi chứa nước hoặc dung môi proton khác mà là các dạng bazơ tự do tương ứng. Trong các trường hợp khác, chế phẩm này có thể là bột đông khô trong histidin 1mM-50mM, sucroza 0,1%-2%, manitol 2%-7% ở độ pH nằm trong khoảng 4,5 đến 5,5, mà được kết hợp với chất đệm trước khi sử dụng.

Chế phẩm chứa hợp chất có thể được bảo quản dưới dạng dung dịch, hỗn dịch, gel, nhũ tương, chất rắn, hoặc dưới dạng bột đã loại nước hoặc bột đông khô. Chế phẩm có thể được thể hiện trong các vật chứa hàn kín liều đơn vị hoặc đa liều, chẳng hạn như ống tiêm và lọ. Theo một số phương án, chế phẩm có thể được thể hiện trong các ống tiêm đóng sẵn thuốc một buồng hoặc nhiều buồng (ví dụ, ống tiêm dạng lỏng, ống tiêm dạng đông khô). Dung dịch và hỗn dịch có thể được bào chế từ bột vô trùng, hạt vô trùng và viên nén vô trùng nêu trên.

Liều của hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh hoặc rối loạn nêu trên thay đổi tùy thuộc vào cách dùng, độ tuổi, và/hoặc thể trọng của đối tượng, và tình trạng bệnh của đối tượng cần được điều trị, và cuối cùng sẽ được quyết định bởi thầy thuốc hoặc bác sỹ thú y điều trị. Liều được dùng cho đối tượng theo sáng chế nên là đủ để tạo đáp ứng có lợi ở đối tượng qua thời gian. Liều như vậy là “lượng có hiệu quả trị liệu bệnh”. Do đó, liều thích hợp có thể được xác định bằng tính hiệu quả của hợp chất cụ thể được dùng và tình trạng bệnh của đối tượng, cũng như thể trọng hoặc diện tích bề mặt của vùng được điều trị. Kích thước liều cũng sẽ được quyết định bởi sự tồn tại, bản chất và mức độ của tác dụng phụ có hại bất kỳ mà đi kèm việc dùng hợp chất cụ thể ở đối tượng cụ thể. Việc dùng có thể được tiến hành qua liều đơn hoặc liều được phân chia, hoặc dưới dạng truyền liên tục thông qua dụng cụ cấy ghép hoặc ống catheter. Tần suất liều sẽ phụ thuộc vào thông số dược động học của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm được sử dụng. Thầy thuốc lâm sàng có thể chuẩn độ liều và/hoặc cải biến việc sử dụng để đạt hiệu quả trị liệu bệnh mong muốn.

Liều điển hình cho việc tiêm trong khớp tiêm đối với gỏi có thể nằm trong phạm vi từ khoảng 0,1 $\mu$ M đến khoảng 100 $\mu$ M, tùy thuộc vào các yếu tố nêu trên.

Các hợp chất và chế phẩm của sáng chế có thể cũng được sử dụng hiệu quả kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu.

Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm axit hyaluronic hoặc dẫn xuất hoặc muối của chúng, các yếu tố tăng trưởng (ví dụ, FGF18, BMP7), chất tạo sụn (ví dụ, canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010 (chất ức chế iNOS), vitamin D3 (cholecalciferol), collagen hydrolyzat, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ (ASU), các chất hoạt hóa sự tạo sụn khác (ví dụ, hợp chất được mô tả trong WO2012/129562, kartogenin), steroid, chất kháng viêm không steroid (NSAID), v.v.). Theo một số phương án, chế phẩm này có thể cũng bao gồm protein tương tự angiopoietin- 3 (ANGPTL3). ANGPTL3 được mô tả chi tiết hơn trong WO/2011/008773. Việc lựa chọn chất thứ hai sẽ phụ thuộc vào trị liệu hoặc hiệu quả mong muốn để cải thiện hoặc tăng cường hiệu quả trị liệu.

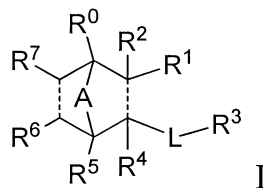
Thuật ngữ “được phẩm kết hợp” như được sử dụng ở đây có nghĩa là sản phẩm mà do sự trộn hoặc sự kết hợp của nhiều hơn một hoạt chất và bao gồm cả chế phẩm cố định và chế phẩm không cố định của các hoạt chất. Thuật ngữ “chế phẩm cố định” có nghĩa là hoạt chất, ví dụ hợp chất có công thức I và đồng chất, cả hai được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng một thực thể hoặc liều. Thuật ngữ “chế phẩm không cố định” có nghĩa là hoạt chất, ví dụ hợp chất theo sáng chế và đồng chất, cả hai được sử dụng cho bệnh nhân dưới dạng các thực thể riêng biệt cùng một lúc, đồng thời, hoặc liên tục không có thời hạn cụ thể, trong đó việc sử dụng này mang lại các mức độ hiệu quả trị liệu của 2 hợp chất này ở cơ thể bệnh nhân. Chế phẩm không cố định cũng áp dụng cho trị liệu hỗn hợp, ví dụ sử dụng 3 hoặc nhiều hơn hoạt chất.

Các thuật ngữ “đồng sử dụng” hoặc “sử dụng kết hợp” hoặc tương tự như được sử dụng ở đây có nghĩa là bao gồm việc sử dụng các chất trị liệu được chọn cho một bệnh nhân, và dự định bao gồm chế độ điều trị trong đó các chất không nhất thiết được sử dụng theo cùng một con đường sử dụng hoặc được sử dụng đồng thời.

Các phương án được liệt kê

Các phương án khác nhau được liệt kê của sáng chế được mô tả ở đây. Người ta sẽ cho rằng các dấu hiệu đã được chỉ rõ trong mỗi phương án có thể có thể được kết hợp với các dấu hiệu đã được chỉ rõ khác để đề xuất thêm các phương án của sáng chế.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng:



trong đó

“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

A là  $CR^{8a}R^{8b}$ ,  $NR^9$ , hoặc O; trong đó  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  và  $R^9$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

L là  $*-C(O)NR^{10}$ - hoặc  $*-C(O)O-$ , trong đó “\*” là điểm gắn kết của L với vòng hai vòng chứa A, và  $R^{10}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^0$  được chọn từ hydro và  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ halo, xyano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ ,  $-C(O)ONR^{12a}R^{12b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxycyclyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó

$R^{11}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{12a}$  và  $R^{12b}$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

heteroxycloalkyl, heteroxycyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó

$R^{13}$  được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, và hydroxy;

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, (159), heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, heteroxyclyl có 5 đến 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

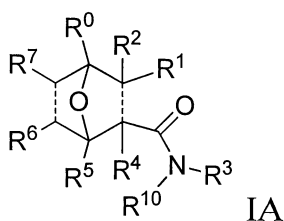
phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl hoặc  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl; và

$R^2$  và  $R^4$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng chứa A; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào; và

$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng chứa A; và

$R^6$  và  $R^7$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào.

Phương án 2. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó hợp chất này có công thức IA:



“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^0$  được chọn từ hydro và  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ xyano,  $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ , heteroxycloalkyl có 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó

$R^{12a}$  và  $R^{12b}$  mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo,

xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl phần tử thế của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl,

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 5 và 6 cạnh, (159), heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 và 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

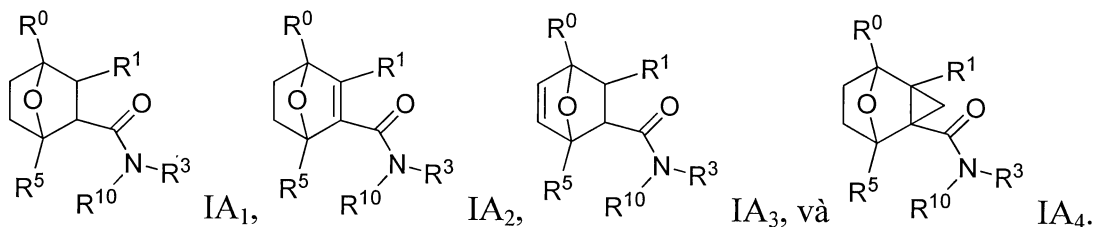
phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, và xyano; và

$R^2$  và  $R^4$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng này; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào; và

$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng này, và

$R^6$  và  $R^7$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào.

Phương án 3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 2, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ:



Phương án 4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 3, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R<sup>1</sup> là phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>haloalkyl, -C(O)R<sup>13</sup>, -C(O)OR<sup>13</sup>, -NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>, heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó

R<sup>13</sup> được chọn từ C<sub>1-6</sub>alkyl, amino, và C<sub>1-6</sub>alkylamino;

R<sup>14a</sup> và R<sup>14b</sup> mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C<sub>1-6</sub>alkyl, -C(O)R<sup>15</sup>, và -C(O)OR<sup>15</sup>, trong đó R<sup>15</sup> là C<sub>1-6</sub>alkyl; và

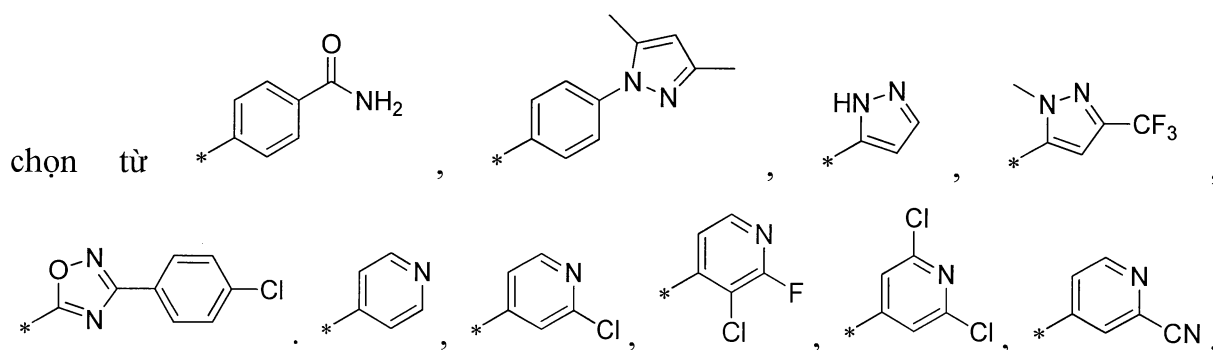
phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của R<sup>1</sup> không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, và C<sub>1-6</sub>haloalkyl.

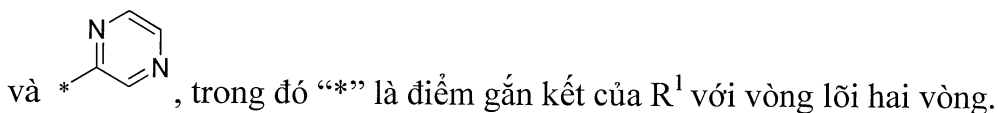
R<sup>13</sup> được chọn từ C<sub>1-6</sub>alkyl, amino, và C<sub>1-6</sub>alkylamino;

R<sup>14a</sup> và R<sup>14b</sup> mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C<sub>1-6</sub>alkyl, -C(O)R<sup>15</sup>, và -C(O)OR<sup>15</sup>, trong đó R<sup>15</sup> là C<sub>1-6</sub>alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl hoặc phenyl của R<sup>1</sup> không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, halo, C<sub>1-6</sub>alkyl, và C<sub>1-6</sub>haloalkyl.

Phương án 5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 3, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R<sup>1</sup> được



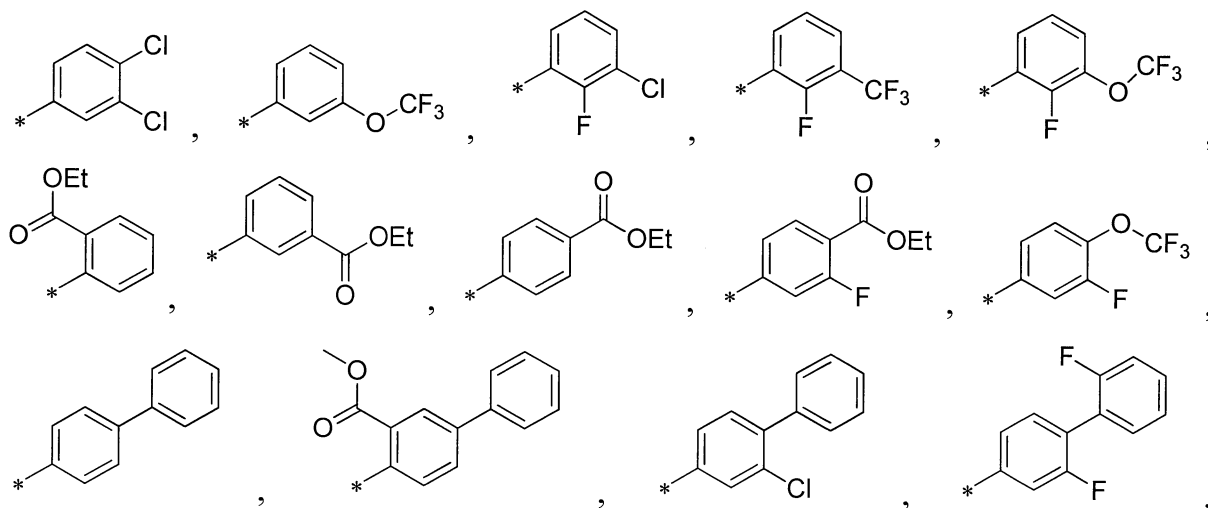


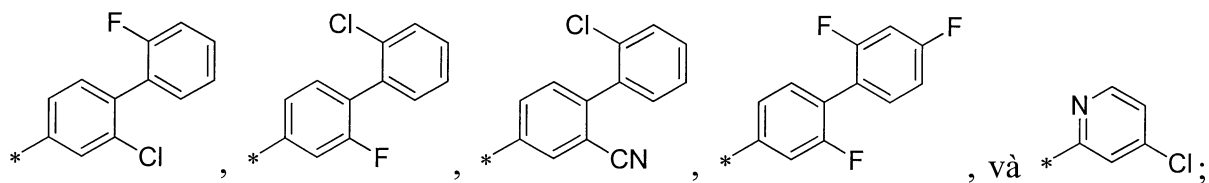
phenyl, hoặc heteroaryl của R<sup>3</sup> không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>haloalkyl, C<sub>1-6</sub>alkoxy, C<sub>1-6</sub>haloalkoxy, -C(O)R<sup>16</sup>, -C(O)OR<sup>16</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó

R<sup>16</sup> là C<sub>1-6</sub>alkyl; và

phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl hoặc R<sup>3</sup> không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc xyano.

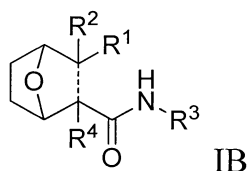
Phương án 7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 5, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^3$  được chọn từ:





trong đó “\*” là điểm gắn kết của  $R^3$  với vòng hai vòng này.

Phương án 8. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó hợp chất này có công thức 1B:



hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó

“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^1$  là phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó

phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-4}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó

$R^{13}$  là  $C_{1-6}$ alkyl hoặc amino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ , và  $-C(O)OR^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là  $C_{1-4}$ alkyl; và

heteroxycloalkyl, phenyl, hoặc heteroaryl phần tử thế của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, và  $C_{1-6}$ alkyl;

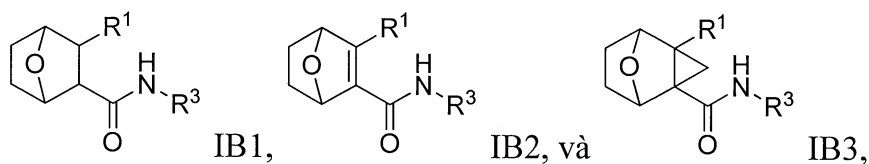
$R^3$  là phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl, trong đó

$R^{16}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

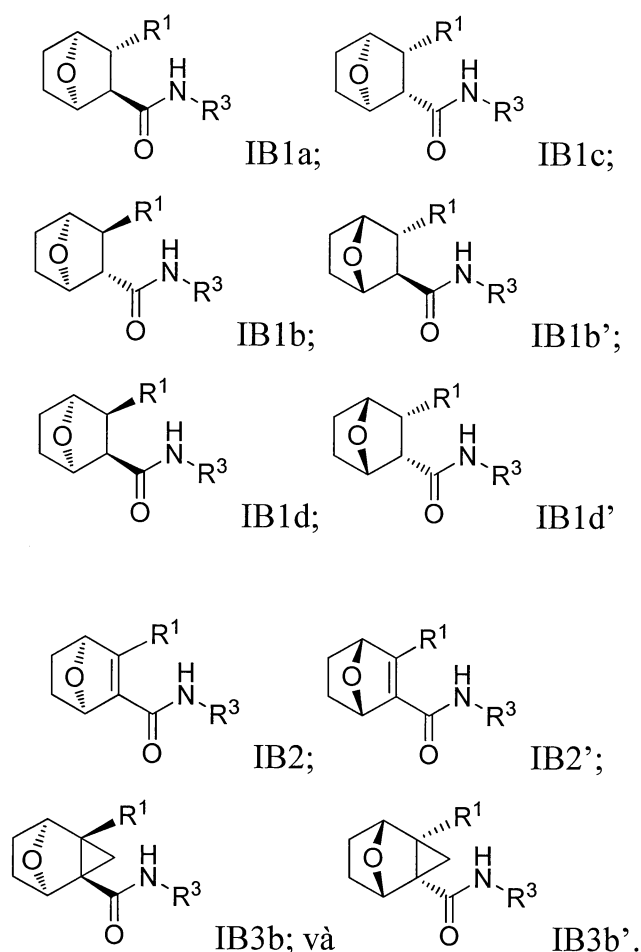
heteroxycloalkyl hoặc phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ halo và xyano;

$R^2$  và  $R^4$  độc lập hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng này, hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra liên kết, tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào.

Phương án 9. Hợp chất theo phương án 8, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ



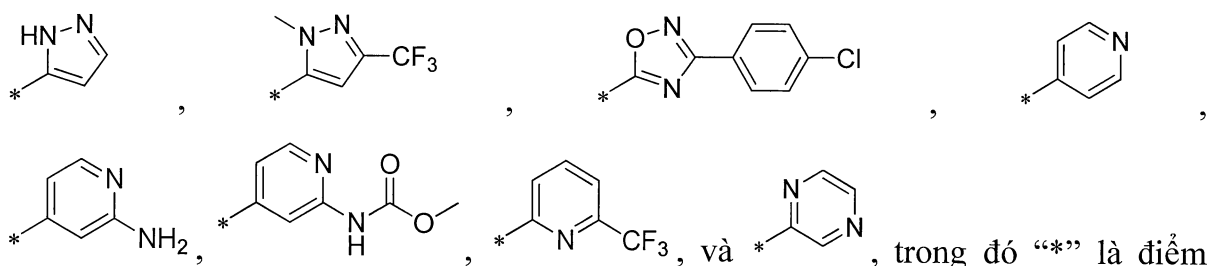
Phương án 10. Hợp chất theo phương án 8 hoặc 9, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ các công thức:



Phương án 11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8 đến 10, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^1$  heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ haloalkyl, và  $NHR^{14b}$ , trong đó  $R^{14b}$  là hydro hoặc  $C_{1-4}$ alkyl.

Phương án 12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8 đến 10, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^1$  được chọn từ pyrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl, trong đó pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl không được thế hoặc được thế bằng  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)OCH_3$  hoặc triflometyl.

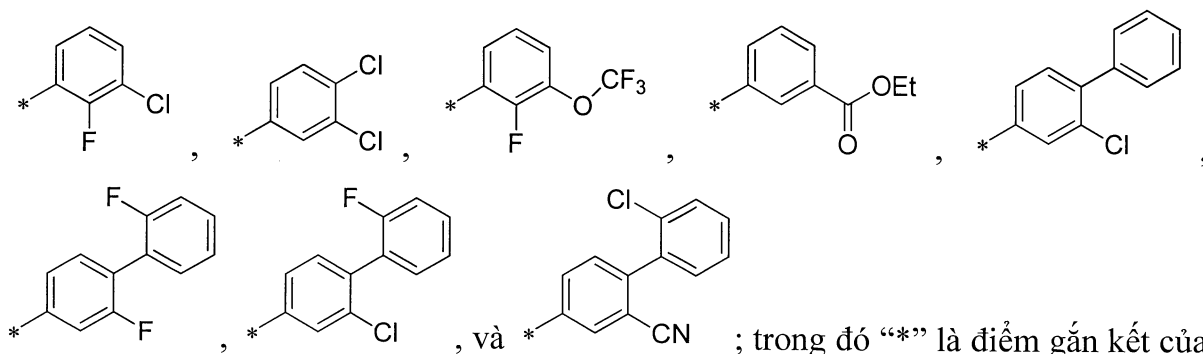
Phương án 13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8 đến 10, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^1$  được chọn từ:



, trong đó “\*” là điểm gắn kết của  $R^1$  với vòng lõi hai vòng.

Phương án 14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8 đến 13, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^3$  là phenyl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy, và phenyl,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ , trong đó  $R^{16}$  is  $C_{1-6}$ alkyl, và phần tử thế phenyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo và xyano.

Phương án 15, Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8 đến 13, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó  $R^3$  được chọn từ:



; trong đó “\*” là điểm gắn kết của  $R^1$  với vòng lõi hai vòng.

Phương án 16. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ danh sách các hợp chất nêu trong bảng 3 và được liệt kê tại các trang 31 đến 38 phần mô tả.

Phương án 17. Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 16, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, và tá dược được dụng.

Phương án 18. Dược phẩm được bào chế để phân phối trong khớp, chế phẩm chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 16, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, và tá dược được dụng.

Phương án 19. Dược phẩm theo phương án 17 hoặc 18, chế phẩm chứa chất được chọn từ protein tương tự angiopoietin- 3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010 (chất ức chế iNOS), vitamin D3 (cholecalciferol), collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ (ASU), steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic.

Phương án 20. Phương pháp điều trị bệnh, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc chấn thương khớp ở động vật có vú cần dùng của chúng, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho khớp của động vật có vú lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 16, hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án 16 đến 18, nhờ đó điều trị bệnh, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc tổn thương khớp ở động vật có vú.

Phương án 21. Phương pháp điều trị bệnh, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc chấn thương khớp ở động vật có vú cần dùng của chúng, theo phương án 20, trong đó viêm khớp là thoái hóa khớp, viêm khớp chấn thương, hoặc viêm khớp tự miễn.

Phương án 22. Phương pháp điều trị bệnh, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc chấn thương khớp theo phương án 20 hoặc 21, trong đó việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm xảy ra trong chất nền hoặc giá đỡ tương hợp sinh học.

Phương án 23. Phương pháp cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn, trong đó phương pháp này bao gồm cho tiếp xúc tế bào gốc trung mô tiếp xúc với lượng đủ của hợp chất, theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 16, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc dược phẩm theo phương

án bất kỳ trong số các phương án 17 đến 19, nhờ đó cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc thành tế bào sụn.

Phương án 24. Phương pháp cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn theo phương án 23, trong đó sự tiếp xúc được thực hiện in vitro hoặc in vivo ở động vật có vú, và khi in vivo, tế bào gốc có mặt ở động vật có vú.

Phương án 25. Phương pháp cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn theo phương án 23 hoặc 24, trong đó việc cho tiếp xúc với hợp chất xảy ra trong chất nền hoặc giá đỡ tương hợp sinh học.

Phương án 26. Phương pháp cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn theo phương án bất kỳ trong số các phương án 23 đến 25, trong đó việc cho tiếp xúc với hợp chất xảy ra kết hợp với một hoặc nhiều yếu tố tạo sụn bổ sung.

Phương án 27. Phương pháp cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn theo phương án bất kỳ trong số các phương án 23 đến 25, trong đó việc cho tiếp xúc với hợp chất xảy ra kết hợp với chất được chọn từ angiopoietin-like 3 protein (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010 (chất ức chế iNOS), vitamin D3 (cholecalciferol), collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ (ASU), steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic.

#### Thử nghiệm sinh học

Các hợp chất theo sáng chế được đánh giá trong hai thử nghiệm chức năng để đánh giá hoạt tính tạo sụn của chúng (biểu hiện collagen loại II) và hoạt tính bảo vệ tế bào sụn (thử nghiệm giải phóng NO).

#### Thử nghiệm biểu hiện collagen loại II

Sự tạo sụn 2D trên cơ sở tế bào được cảm ứng in vitro và được đánh giá như được mô tả trước đây trong Johnson, K., và cộng sự, (2012) Science 336, 717. Thử nghiệm này đo collagen loại II, protein đặc hiệu của tế bào sụn. Ngắn gọn là, đặt vào đĩa tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ tủy xương ban đầu của người (hMSCs) trong môi trường tăng trưởng lúc đó thay đổi tiếp theo thành môi trường kích thích sự tạo sụn có cấu trúc và không có cấu trúc và nuôi cấy trong 7 hoặc 14 ngày. Tiếp đó, các tế bào được cố định bằng formaldehyt, rửa và tiếp đó nhuộm sử dụng kỹ thuật hóa mô miễn dịch tiêu chuẩn để phát hiện collagen loại II. Protein sụn sơ cấp.

## Nuôi cấy và biệt hóa tế bào

Tế bào gốc trung mô (hMSCs) được tạo ra từ tủy xương ban đầu của người được mua của hãng Lonza (Walkersville, MD). Các tế bào này được phân loại theo FACS và được chứng minh là dương tính >98% đối với CD29, CD44, CD166 và CD105 và dương tính <0,1% đối với CD45. hMSCs được cho tăng trưởng trong môi trường tăng trưởng tế bào gốc trung mô (MSCGM) (Lonza, Walkersville, MD) và được sử dụng từ các đoạn 2-8 đối với tất cả các thử nghiệm. Các MSC lưu trữ ở sụn của người (hCR-MSCs) được tạo ra từ tế bào sụn khớp ban đầu của người (Lonza, Walkersville, MD) mà được tách thành tế bào đơn lẻ, cho sinh trưởng vô tính trong MSCGM và được công nhận là MSC qua sự biệt hóa sụn, sự biệt hóa xương và sự biệt hóa mỡ. Tế bào được phân loại theo FACS và được chứng minh là dương tính >98% đối với CD166 và CD105. hCR-MSCs được nuôi cấy đến 20 đoạn không có sự thay đổi trong thông số tế bào, tốc độ tăng trưởng và biệt hóa được xác định.

Để khởi động sự tạo sụn trong hMSCs hoặc CR-MSCs sơ cấp, 5000 tế bào được cho vào đĩa / giếng trong đĩa 384 giếng Griener trong MSCGM. Sau 24 giờ MSCGM được loại bỏ và được thay bằng 25µl DMEM chứa FBS1%. Hợp chất thử nghiệm tiếp đó được bổ sung vào mỗi giếng ở liều được chỉ định. Các giếng nuôi cấy được cho sinh trưởng ở 37°C trong 18 ngày. Sự bổ sung môi trường gồm 25µl DMEM bổ sung chứa FBS 1% được tiến hành 10 ngày sau khi cảm ứng sự tạo sụn.

## Nhuộm và định lượng hóa mô miễn dịch

Để phát hiện sự có mặt của protein sụn, các tế bào được cố định bằng formalin 10% trong 15 phút, cho thấm PBS chứa triton X-100 0,1%, 0,25g/ml Collagenase 2 trong 10 phút, phong bế bằng PBS chứa BSA 5% trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, tiếp đó là ủ bằng kháng thể sơ cấp (kháng thể kháng collagen loại II) trong PBS chứa BSA 1% qua đêm ở 4°C. Các tế bào được rửa 3 lần bằng PBS và ủ với kháng thể thứ cấp liên hợp phân tử huỳnh quang và DAPI hoặc TO-PRO3 trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, tiếp đó rửa bằng PBS 3 lần.

Tổng cường độ nhuộm màu được chụp ảnh bằng kính hiển vi huỳnh quang và / hoặc được định lượng bằng cách chụp ảnh dung lượng lớn với ImageXpress Ultra (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Các phân tích dữ liệu được tiến hành bằng việc

sử dụng ghi điểm tế bào đa bước sóng tùy biến. Kết quả được báo cáo dưới dạng hiệu quả cực đại quan sát được ở nồng độ 40 $\mu$ M của hợp chất thử nghiệm trong bảng 2 sau đây.

#### Chất phản ứng

Bảng 1 Chất phản ứng được dùng cho thử nghiệm

| Mô tả                  | Công ty           | Catalô số | Pha loãng / Nồng độ |
|------------------------|-------------------|-----------|---------------------|
| Kháng-collagen loại II | Abcam             | 3092      | 1:500               |
| Kháng-chuột 488        | Life Technologies | A-11099   | 1:1000              |
| Kháng-thỏ 594          | Life Technologies | A-11005   | 1:1000              |
| Kháng-aggreCAN         | Millipore         | AB1031    | 1:500               |
| Kháng-Sox9             | Abcam             | AB26414   | 1:250               |
| TO-PRO3                | Life Technologies | T-3065    | 1:1000              |
| DAPI                   | Sigma             | D8417     | 2 $\mu$ g/ml        |
| Kháng-collagen loại X  | Abcam             | Ab58632   | 1:1000              |

#### Thử nghiệm giải phóng NO trong tế bào sụn của bò

Thử nghiệm này được mô tả trong Johnson, K., et al., (2012) Science 336, 717-721. Tế bào sụn giải phóng NO trong sinh bệnh học OA. Thử nghiệm này đánh giá sự ức chế việc giải phóng nitric oxit bằng hợp chất điều trị (chất chỉ thị của protein của sụn)

Các tế bào sụn khớp sơ cấp từ đầu gối của bò bình thường (Animal Technologies, Tyler, TX) được phân lập sau sự cắt và sau khi phân hủy bằng collagenase (Worthington Biochemical) của sụn khớp lồi cầu đùi và sụn khớp mâm xương chày. Ban đầu, đặt các tế bào vào đĩa ở hiệu suất 80–90% sau khi phân lập. Các tế bào sụn sơ cấp được nuôi cấy trong môi trường Eagle được cải biến bởi Dulbecco (DMEM) có bổ sung huyết thanh bào thai bò 10% (FBS), L-glutamin 1%, 100 đơn vị/ml penicillin, và 50 $\mu$ g/ml streptomycin (Life Technologies, Carlsbad, CA) và được giữ ở 37°C khi có mặt CO<sub>2</sub> 5% trong 7 ngày trước khởi động mỗi thử nghiệm. Trong giai đoạn nuôi cấy 7 ngày, các tế bào bám dính và thiết lập dạng tương tự tế bào sụn mà được duy trì trong giai đoạn thử nghiệm. Nếu không có quy định khác, các nghiên cứu chức năng về tế bào sụn được tiến hành trong DMEM glucoza cao không có FBS.

Sau một tuần nuôi cấy, 8500 tế bào được đặt vào đĩa/ mỗi giếng trong các đĩa đáy trong màu trắng 384 giếng Greiner trong môi trường sinh trưởng. Sau 24 giờ nuôi cấy, môi trường này được loại bỏ và được thay bằng DMEM không chứa huyết thanh chứa 20ng/ml TNF $\alpha$  và 10ng/ml oncostatin M của người (chất dẫn truyền sinh học liên quan đến viêm). Các tế bào được xử lý trong 48 giờ có kèm và không kèm hợp chất thử nghiệm (trong trường hợp được chỉ định) để đánh giá sự ức chế sự giải phóng NO được cảm ứng bởi xytokin. 20 $\mu$ l dịch nổi được trộn với 20 $\mu$ l chất phản ứng Greiss (Promega # G2930) và được định lượng ở 540nm. Chất phản ứng Greiss phần A (Sulfanilamit 1% trong axit phosphoric 5%) được trộn ở tỷ lệ 1:1 với chất phản ứng Greiss phần B (N-1-naphthyletylendiamin dihydroclorua 0,1% trong nước) ngay trước khi được bổ sung vào dịch nổi nuôi cấy. Nồng độ  $\mu$ M của hợp chất thử nghiệm ở IC<sub>50</sub> được báo cáo trong bảng 2 sau đây.

Bảng 2. Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế trong sự cảm ứng tạo sụn và trong sự ức chế giải phóng NO

| Ví dụ số | Colagen loại II<br>Hiệu quả cực đại được quan sát $\mu$ M (Eff) | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) ức chế NO |
|----------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1        | 40 (102)                                                        | ND                                    |
| 2        | 40 (1372)                                                       | >30                                   |
| 3        | 40 (188)                                                        | ND                                    |
| 4        | 40 (234)                                                        | ND                                    |
| 5        | 40 (2759)                                                       | 16                                    |
| 6        | 40 (304)                                                        | ND                                    |
| 7        | 40 (350)                                                        | ND                                    |
| 8        | 40 (367)                                                        | >33                                   |
| 9        | 40 (3901)                                                       | >11,1                                 |
| 10       | 40 (393)                                                        | 22                                    |
| 11       | 40 (435)                                                        | >33                                   |
| 12       | 40 (443)                                                        | ND                                    |
| 13       | 40 (65)                                                         | ND                                    |

| Ví dụ số | Colagen loại II<br>Hiệu quả cực đại được quan sát $\mu$ M (Eff) | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) ức chế NO |
|----------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 89       | 40 (2087)                                                       | >33                                   |
| 90       | 40 (2440)                                                       | ND                                    |
| 91       | 40 (2555)                                                       | ND                                    |
| 92       | 40 (2603)                                                       | >33                                   |
| 93       | 40 (268)                                                        | >33                                   |
| 94       | 40 (2741)                                                       | ND                                    |
| 95       | 40 (2907)                                                       | 0,18                                  |
| 96       | 40 (3222)                                                       | ND                                    |
| 97       | 40 (3620)                                                       | 22,6                                  |
| 98       | 40 (3645)                                                       | >33                                   |
| 99       | 40 (3747)                                                       | ND                                    |
| 100      | 40 (458)                                                        | ND                                    |
| 101      | 40 (51)                                                         | ND                                    |

|    |            |       |
|----|------------|-------|
| 14 | 40 (8224)  | ND    |
| 15 | 40 (853)   | ND    |
| 16 | 40 (90)    | ND    |
| 17 | 40 (955)   | >11.1 |
| 18 | 40 (109)   | >33   |
| 19 | 40 (1147)  | ND    |
| 20 | 40 (1160)  | >33   |
| 21 | 40 (1329)  | ND    |
| 22 | 40 (1378)  | ND    |
| 23 | 40 (1447)  | ND    |
| 24 | 40 (155)   | >33   |
| 25 | 40 (157)   | ND    |
| 26 | 40 (1660)  | >3.4  |
| 27 | 40 (1676)  | >33   |
| 28 | 40 (172)   | ND    |
| 29 | 40 (1890)  | ND    |
| 30 | 40 (191)   | ND    |
| 31 | 40 (199)   | >33   |
| 32 | 40 (2165)  | >27   |
| 33 | 40 (235)   | >33   |
| 34 | 40 (254)   | ND    |
| 35 | 40 (3145)  | ND    |
| 36 | 40 (334)   | ND    |
| 37 | 40 (347)   | ND    |
| 38 | 40 (357)   | >33   |
| 39 | 40 (3601)  | >33   |
| 40 | 40 (36305) | ND    |
| 41 | 40 (371)   | >33   |
| 42 | 40 (392)   | ND    |
| 43 | 40 (4523)  | >33   |
| 44 | 40 (4578)  | 28    |
| 45 | 40 (460)   | ND    |

|     |           |      |
|-----|-----------|------|
| 102 | 40 (52)   | ND   |
| 103 | 40 (546)  | >29  |
| 104 | 40 (56)   | >33  |
| 105 | 40 (57)   | ND   |
| 106 | 40 (571)  | ND   |
| 107 | 40 (5766) | >33  |
| 108 | 40 (589)  | ND   |
| 109 | 40 (66)   | >33  |
| 110 | 40 (681)  | ND   |
| 111 | 40 (708)  | >33  |
| 112 | 40 (709)  | ND   |
| 113 | 40 (72)   | ND   |
| 114 | 40 (7238) | ND   |
| 115 | 40 (74)   | 26   |
| 116 | 40 (750)  | 0,12 |
| 117 | 40 (810)  | ND   |
| 118 | 40 (825)  | > 33 |
| 119 | 40 (86)   | ND   |
| 120 | 40 (86)   | ND   |
| 121 | 40 (105)  | >23  |
| 122 | 40 (186)  | >33  |
| 123 | 40 (918)  | >11  |
| 124 | 40 (104)  | ND   |
| 125 | 40 (111)  | ND   |
| 126 | 40 (119)  | ND   |
| 127 | 40 (1269) | ND   |
| 128 | 40 (134)  | ND   |
| 129 | 40 (1377) | >33  |
| 130 | 40 (153)  | ND   |
| 131 | 40 (170)  | ND   |
| 132 | 40 (172)  | ND   |
| 133 | 40 (1765) | ND   |

|    |           |     |
|----|-----------|-----|
| 46 | 40 (4960) | ND  |
| 47 | 40 (5160) | 18  |
| 48 | 40 (5231) | ND  |
| 49 | 40 (5500) | >33 |
| 50 | 40 (565)  | 14  |
| 51 | 40 (58)   | 26  |
| 52 | 40 (612)  | >33 |
| 53 | 40 (623)  | ND  |
| 54 | 40 (63)   | >33 |
| 55 | 40 (64)   | ND  |
| 56 | 40 (6656) | >33 |
| 57 | 40 (6833) | ND  |
| 58 | 40 (69)   | ND  |
| 59 | 40 (700)  | ND  |
| 60 | 40 (71)   | ND  |
| 61 | 40 (74)   | >33 |
| 62 | 40 (76)   | 15  |
| 63 | 40 (814)  | ND  |
| 64 | 40 (8429) | >33 |
| 65 | 40 (88)   | >33 |
| 66 | 40 (883)  | ND  |
| 67 | 40 (94)   | >33 |
| 68 | 40 (943)  | ND  |
| 69 | 40 (953)  | 21  |
| 70 | 40 (954)  | >33 |
| 71 | 40 (1286) | >29 |
| 72 | 20 (102)  | ND  |
| 73 | 40 (1035) | ND  |
| 74 | 40 (107)  | >33 |
| 75 | 40 (117)  | ND  |
| 76 | 40 (1194) | >33 |
| 77 | 40 (125)  | ND  |

|     |            |      |
|-----|------------|------|
| 134 | 40 (189)   | ND   |
| 135 | 40 (191)   | >33  |
| 136 | 40 (1937)  | 0,14 |
| 137 | 40 (1987)  | 8,2  |
| 138 | 40 (205)   | ND   |
| 139 | 40 (227)   | ND   |
| 140 | 40 (238)   | >33  |
| 141 | 40 (2508)  | 17   |
| 142 | 40 (268)   | >33  |
| 143 | 40 (2703)  | ND   |
| 144 | 40 (288)   | >33  |
| 145 | 40 (291)   | ND   |
| 146 | 40 (295)   | ND   |
| 147 | 40 (315)   | ND   |
| 148 | 40 (324)   | ND   |
| 149 | 40 (336)   | ND   |
| 150 | 40 (34502) | ND   |
| 151 | 40 (3753)  | >33  |
| 152 | 40 (4144)  | ND   |
| 153 | 40 (444)   | ND   |
| 154 | 40 (445)   | ND   |
| 155 | 40 (4599)  | > 33 |
| 156 | 40 (4730)  | ND   |
| 157 | 40 (4735)  | 25   |
| 158 | 40 (481)   | ND   |
| 159 | 40 (485)   | ND   |
| 160 | 40 (5050)  | 5,4  |
| 161 | 40 (513)   | ND   |
| 162 | 40 (549)   | >33  |
| 163 | 40 (55)    | ND   |
| 164 | 40 (60)    | >33  |
| 165 | 40 (6280)  | ND   |

|    |           |      |
|----|-----------|------|
| 78 | 40 (135)  | 0.24 |
| 79 | 40 (139)  | ND   |
| 80 | 40 (145)  | >17  |
| 81 | 40 (149)  | ND   |
| 82 | 40 (1546) | ND   |
| 83 | 40 (1610) | >33  |
| 84 | 40 (1637) | ND   |
| 85 | 40 (1669) | ND   |
| 86 | 40 (1673) | >33  |
| 87 | 40 (1750) | >33  |
| 88 | 40 (1800) | ND   |

|     |          |      |
|-----|----------|------|
| 166 | 40 (631) | > 33 |
| 167 | 40 (644) | >33  |
| 168 | 40 (67)  | ND   |
| 169 | 40 (695) | ND   |
| 170 | 40 (73)  | ND   |
| 171 | 40 (77)  | ND   |
| 172 | 40 (824) | ND   |
| 173 | 40 (849) | ND   |
| 174 | 40 (904) | ND   |
| 175 | 40 (96)  | ND   |
| 176 | 40(55)   | ND   |

ND có nghĩa là không có dữ liệu

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa thêm bằng ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ví dụ sau đây và chất trung gian mà minh họa quy trình điều chế hợp chất có công thức I theo sáng chế. Cần hiểu rằng nếu có vẻ là có sự khác nhau giữa tên và cấu trúc của hợp chất cụ thể, cấu trúc này phải được xem là đúng như tên hợp chất đã được tạo ra từ các cấu trúc này.

Nhiệt độ được xác định là nhiệt độ bách phân. Nếu không được đề cập khác, tất cả sự bay hơi được thực hiện ở áp suất giảm, thông thường giữa khoảng 15mmHg và 100mmHg (= 20-133 mbar). Cấu trúc của các sản phẩm cuối cùng, chất trung gian và các nguyên liệu ban đầu được xác nhận bằng phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ, các đặc tính vi phân tích và đặc tính quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Các chữ viết tắt được sử dụng là các ký hiệu viết tắt thông thường trong lĩnh vực này.

Tất cả các nguyên liệu ban đầu, đơn vị cấu trúc, chất phản ứng, axit, bazơ, chất khử hydrat, dung môi, và chất xúc tác được sử dụng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế sẵn có trên thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với

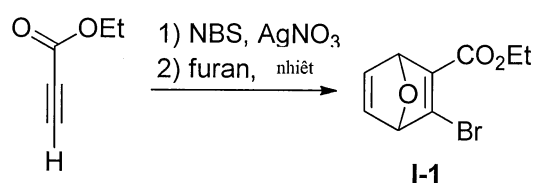
người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như được thể hiện trong phần ví dụ thực hiện sang chế sau đây.

#### Phương pháp LC-MS

Phương pháp A: (2,0 phút) (C18, ACN 10-100% (TFA 0,035%) trong nước (TFA 0,05 %) trong 2 phút).

Ví dụ 1: Tổng hợp (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất 107) và (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất 115)

Bước 1: Điều chế methyl 3-bromo-7-oxabixyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat, (chất trung gian I-1)



Xử lý dung dịch ethyl propiolat (2,03mL, 20,0mmol) trong axeton (40mL) ở RT bằng bạc nitrat (340mg, 2,00mmol). Sau 5 phút, thêm NBS (3,92g, 22,0mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, mà được rửa bằng axeton (3 x 20mL). Việc cô đặc dung dịch axeton thu được alkyne được brom hóa thô, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. (Lưu ý: alkyne dễ bay hơi và phải không được đặt vào dòng vac cao).

Dung dịch alkyne (50,8mmol) trong furan (22mL, 305mmol) được chuyển vào lọ dày có nắp dung tích 4-40mL. Làm ấm các bình phản ứng ở 80 °C trong 20h. Phản ứng được làm mát RT và loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Hấp thụ hợp chất thô nay trong DCM và tinh sạch bằng FCC (hexan/ethyl axetat) để thu được sản phẩm mong muốn chất trung gian I-1 (8,1g, 65%). LCMS m/z (M+1, 245, 247). Hợp chất này đã được biết trong lĩnh vực này và được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

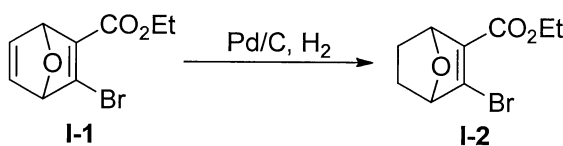
Quy trình luân phiên cho việc brom hóa sử dụng methyl propiolat đã được mô tả trong công bố đơn số US2003/236270 A1. Methyl propiolat (52ml, 0,583mol) được kết hợp với N-bromo-succinimide được tái kết tinh (120g, 0,674mol) trong 1,700ml axeton trong nitơ. Xử lý dung dịch này bằng bạc nitrat (9,9g, 0,0583mol) nguyên chất trong một lọ và khuấy phản ứng 6h ở RT. Loại bỏ axeton trong áp suất giảm (25°C, nhiệt độ

trong bể) để thu được huyền phù đặc màu xám. Rửa huyền phù đặc này bằng 2 x 200ml hexan, loại bỏ chất rắn màu xám bằng cách lọc, và cô đặc dịch lọc trong chân không để thu được 95g gốc dầu màu vàng nhạt. Chung cất nguyên liệu thô thông qua con đường ngắn trong áp suất giảm (65°C, khoảng 25mm Hg) vào bình chứa đã được làm mát bằng đá khô /axeton để thu được 83,7g (88%) metyl-3-bromo-propiolat dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt.

Tài liệu chuyên ngành khác:

1. Poulsen, Thomas B.; Bernardi, Luca; Aleman, Jose; Overgaard, Jacob; Joergensen, Karl Anker *Journal of the American Chemical Society* 2007, 129, 441 – 449.
2. Andersen, Neil G.; Maddaford, Shawn P.; Keay, Brian A. *Journal of Organic Chemistry* 1996, 61, 2885 – 2887.
3. Leroy, Jacques *Tetrahedron Letters* 1992, 33, 2969 – 2972.
4. Christensen, Helena S.; Boye, Soeren V.; Thinggaard, Jacob; Sinning, Steffen; Wiborg, Ove; Schioett, Birgit; Bols, Mikael *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007, 15, 5262 – 5274.
5. Rainier, Jon D.; Xu, Qing *Organic Letters* 1999, 1, 27 – 29.

Bước 2. Điều chế metyl 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (chất trung gian I-2)

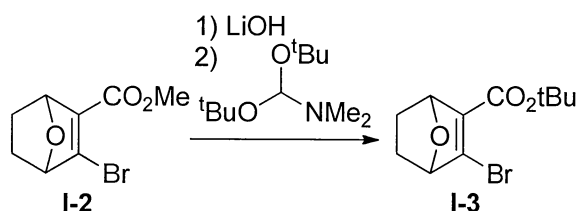


Thêm paladi 10% trên cacbon (2,5g, nền ẩm) vào dung dịch đang khuấy chứa I-1 (5g, 20,40mmol) trong EtOAc (50mL). Hydro hóa hỗn hợp phản ứng ở 1atm trong 3h. LCMS chỉ ra phản ứng sẽ được hoàn thành. Phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Cô đặc dung môi và tinh sạch hợp chất thô bằng FCC (hexan/EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn chất trung gian I-2 (3,2g, 56%). LCMS m/z (M+1, 247, 249); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5,18 (d, J = 4.0Hz, 1H), 5,07 (d, J = 4,0Hz, 1H), 4,21-4,13 (M, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,24 (t, J = 8,0Hz, 3H). Hợp chất này đã được biết trong lĩnh vực này và được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Tài liệu chuyên ngành:

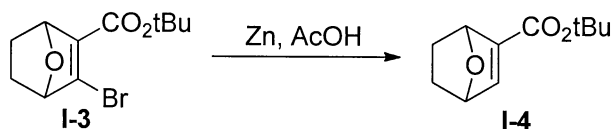
1. Christensen, Helena S.; Boye, Soeren V.; Thinggaard, Jacob; Sinning, Steffen; Wiborg, Ove; Schioett, Birgit; Bols, Mikael *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2007, 15, 5262 – 5274.
2. Bull. Korean Chem. Soc. 2007, 28, 307.

Bước 3. Điều chế tert-butyl 3-bromo-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (chất trung gian I-3)



Dung dịch I-2 (4,00g, 17,2mmol) trong 2:1:1 THF:MeOH: nước (100mL) được xử lý bằng LiOH (1,23g, 51,5mmol) và khuấy ở RT trong 2 giờ. LCMS chỉ ra phản ứng sẽ được hoàn thành. Làm nguội phản ứng bằng NH<sub>4</sub>Cl chứa nước bão hòa, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), và cô đặc. Hòa tan dầu thu được (3,33g, 15,2mmol) hòa tan trong toluen (20mL) được xử lý bằng DMF di-*t*-butyl axetal (18,2mL, 76,0mmol) và khuấy ở 60 °C trong 16 giờ. LCMS chỉ ra sự tạo thành của sản phẩm mới. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và tinh sạch dầu thu được bằng FCC (EtOAc/hexan) để thu được chất trung gian I-3 (2,07g, 47%). LCMS *m/z* (M+H-*t*Bu, 219,0, 221,0); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 5,16 – 5,09 (m, 1H), 5,06 – 4,99 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38 – 1,27 (m, 2H).

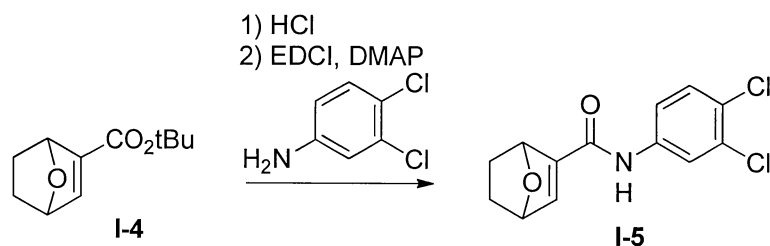
Bước 4. Điều chế tert-butyl 7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (chất trung gian I-4)



Thêm axit axetic (10,4mL) và bột Zn theo từng phần (7,1g, 109mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa I-3 (10g, 36,3mmol) trong THF (24mL) và nước (24mL) ở 0°C. Khuấy huyền phù đặc của phản ứng đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Bột Zn bổ sung (~10g) được thêm vào khi cần để phản ứng hoàn thành. Phản ứng được lọc qua nút xelit và rửa chất rắn này bằng EtOAc. Trung hòa dịch lọc bằng natri bicacbonat bão hòa (pH ~8-10), pha loãng thêm bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô đặc. Dầu màu vàng thu được, chất trung gian I-4, (7,0gam, 98%)

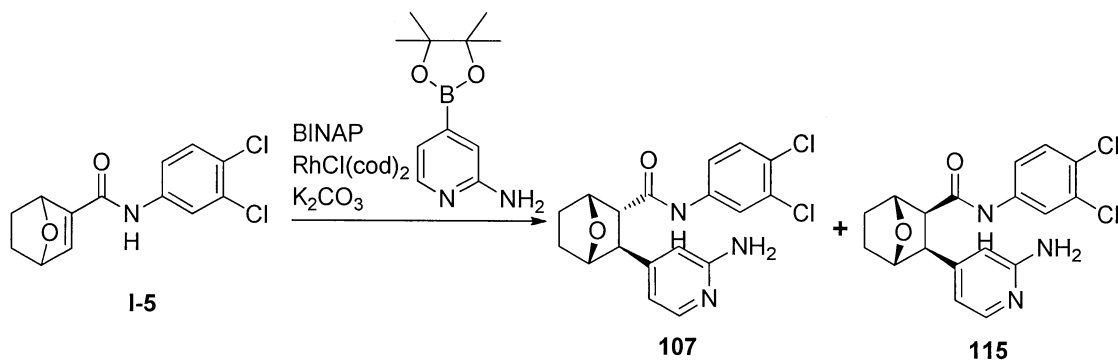
được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS  $m/z$  ( $M+H$ - $tBu$ , 141,1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,90 (d,  $J = 1,8Hz$ , 1H), 5,19 - 5,15 (m, 1H), 5,08 - 5,06 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,33 - 1,25 (m, 2H).

Bước 5. Điều chế N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit (chất trung gian I-5)



Thêm HCl (37%, 6mL) vào dung dịch đang khuấy chứa I-4 (3,50g, 17,8mmol) trong 1,4-dioxan (6mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2h. LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và pha loãng hợp chất này bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ( $Na_2SO_4$ ), lọc, và cô đặc. Hòa tan sản phẩm axit carboxylic thô (2,4g) trong pyridin khan (12mL) với 3,4-dichloroanilin (2,30g, 14,3mmol), EDCI (4,00g, 21,4mmol) và DMAP (872mg, 7,14mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4h. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và hấp thụ phần cặn thu được trong ethyl axetat và HCl 1M. Rửa lớp hữu cơ bằng HCl 1M và nước muối, làm khô ( $Na_2SO_4$ ), lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần cặn thu được bằng FCC để thu được chất trung gian I-5 dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (1,5g, 30% toàn bộ). LCMS  $m/z$  ( $M+H$ , 283,1);  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10,11 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 8,9$ , 2,4Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,8Hz$ , 1H), 7,10 (d,  $J = 1,8Hz$ , 1H), 5,22 (d,  $J = 4,0Hz$ , 1H), 5,18 - 5,15 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 2H).

Bước 6. Điều chế hợp chất 107 và hợp chất 115

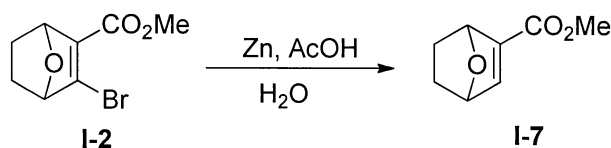


Gia nhiệt hỗn hợp I-5 (500mg, 1,76mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (581mg, 2,64mmol), 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaptalen (110mg, 0,176mmol), clo(1,5-xyclo octadien)rodi(I) dime (43mg, 0,088 mol) và kali cacbonat (121mg, 0,88mmoL) trong dioxan (10mL) và nước (2mL) trong vi sóng ở 100°C trong 1h. LCMS chỉ ra hai đỉnh có khối lượng M+1, 378, 380; một nhỏ và lớn. Lọc hỗn hợp phản ứng thô và tinh sạch hợp chất thô bằng HPLC (10 đến 70% 0,05% TFA trong axetonitril). Các phần chứa đỉnh thứ hai để giải hấp được cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn thu được được hấp thụ trong etyl axetat, rửa bằng natri bicacbonat chứa nước 10%, nước và nước muối, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô đặc. Phần cặn thu được được hấp thụ trong nước/axetonitril 1:1 và được đông khô để thu được hợp chất 107 (324mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Quy trình tương tự được tiến hành đối với đỉnh thứ nhất để giải hấp khỏi HPLC để thu được hợp chất 115 (95mg, 14%).

Hợp chất 107: LCMS m/z (M+H, 378,1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,0Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,4Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 5,2, 1,5Hz, 1H), 6,33 (d, J = 1,4Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,86 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4,6Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,1Hz, 1H), 2,99 (td, J = 5,2, 1,5Hz, 1H), 1,78 – 1,46 (m, 4H).

Hợp chất 115 LCMS m/z (M+H, 378,0); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 6,32 (d, J = 5,5Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,78 (d, J = 3,5Hz, 1H), 4,38 (d, J = 3,9Hz, 1H), 3,14 (d, J = 9,8Hz, 1H), 3,05 (d, J = 9,6Hz, 1H), 1,57 (ddq, J = 17,7, 6,8, 4,1, 3,1Hz, 4H).

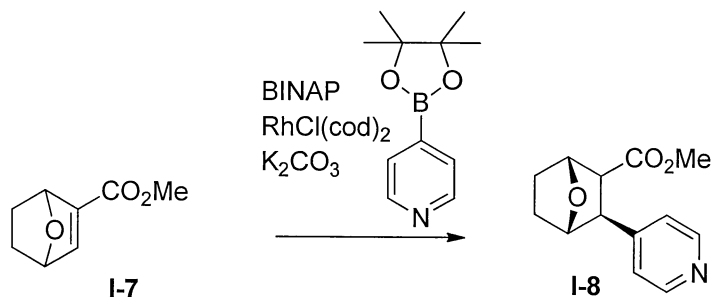
Ví dụ 2: Tổng hợp (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất 118) và tách chất đồng phân đối ảnh  
 Bước 1. Điều chế metyl 7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (chất trung gian I-7)



Làm mát dung dịch I-2 (1,00g, 4,29mmoL) trong nước (10mL) đến 0°C và xử lý bằng axit axetic (1,23mL). Thêm bụi kẽm (421mg, 6,44mmol) trong 2 phút và làm ấm hỗn hợp đến RT trong 10 phút. LCMS chỉ ra phản ứng sẽ được hoàn thành. Pha

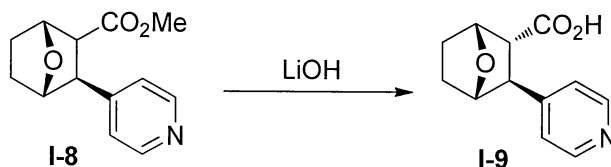
loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO<sub>3</sub> chứa nước bão hòa và nước muối, làm khô (MgSO<sub>4</sub>), lọc, và cô đặc. Hấp thụ phần cặn thu được trong DCM và tinh sạch bằng FCC (80 g, 0-80% EtOAc, 30 phút) để thu được I7 mong muốn (1,18g, hiệu suất 85%). LCMS m/z (M+1, 155,2); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7,11 (s, 1H), 5,10 (d, J = 4,4Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,24-1,13 (m, 2H).

Bước 2. Điều chế (1R,2R,3S,4S)-metyl 3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (chất trung gian I-8)



Dung dịch I-7 (200mg, 1,297mmol), BINAP (72,7mg, 0,117mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (559mg, 2,72mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90mg, 0,649mmol), và RhCl(cod)<sub>2</sub> (12mg, 1,297mmol) trong dioxan (12mL)/nước (4mL) tạo chân không và nạp argon hai lần và tiếp đó làm ấm ở 100°C trong 60 phút trong lò phản ứng vi sóng. LCMS chỉ ra hầu hết khối sản phẩm có lượng nhỏ I-9 gần bề mặt dung môi. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô đặc. Hấp thụ phần cặn thu được hấp thụ trong DCM và tinh sạch bằng FCC (DCM/EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn chất trung gian I-8 dưới dạng hỗn hợp trans:cis 4:1 (261mg, 82%). LCMS m/z (M+1, 234.2). <sup>1</sup>H NMR của hỗn hợp 4:1 (400MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 6,1Hz, 2H), 8,41 (d, J = 6,1Hz, 0,5H), 7,29 (d, J = 6,1Hz, 2H), 7,20 (d, J = 6,1Hz, 0,5H), 4,89 – 4,81 (m, 1,3H), 4,53 (d, J = 4,7Hz, 1H), 4,50 (d, J = 4,1Hz, 0,3H), 3,65 (s, 3,8H), 3,44 (d, J = 9,8Hz, 0,3H), 3,30 – 3,27 (m, 1,3H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 1,78 – 1,52 (m, 5H).

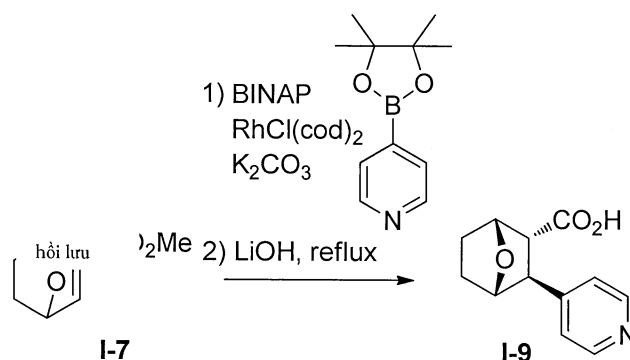
Bước 3: Điều chế axit (1R,2R,3S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic axit (chất trung gian I-9)



Xử lý dung dịch I-8 (hỗn hợp trans:cis 4:1, 168mg, 0,720mmol) trong THF (3mL), MeOH (2mL) và nước (1mL) bằng LiOH (103mg, 4,32mmol) và khuấy ở

80°C trong 2 giờ. LCMS chỉ ra phản ứng sẽ được hoàn thành. Điều chỉnh dung dịch đến pH 3 bằng HCl và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn thu được, chất trung gian I-9, được làm khô trong chân không qua đêm và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thu được hiệu suất định lượng. LCMS m/z (M+1, 220,2).

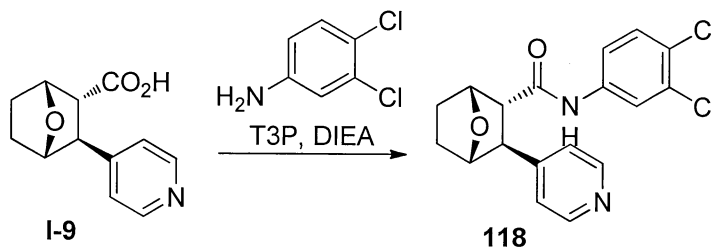
Theo cách khác, I-9 có thể được tổng hợp từ I-7 trong phản ứng một bình:



Tạo chân không dung dịch I-7 (200mg, 1,297mmol), BINAP (72,7mg, 0,117mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (559mg, 2,72mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90mg, 0,649mmol), và RhCl(cod)<sub>2</sub> (12mg, 1,297mmol) trong dioxan (12mL)/nước (4mL) và nạp argon hai lần và tiếp đó làm ấm ở 100°C trong 60 phút trong lò phản ứng vi sóng. LCMS chỉ ra hầu hết I-8 có mặt với các lượng nhỏ của I-9. Lặp lại phản ứng 7 lần theo cùng một quy mô đối với cùng một kết quả (tổng 1,6 gam của I-7 được sử dụng, 10,38mmol). Kết hợp các hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng MeOH (200mL) và THF (200mL), và xử lý bằng LiOH (746mg, 31,1mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 2 giờ. LCMS chỉ ra không có sự thay đổi về tỷ lệ của I-9:I-8. Thêm 746mg LiOH (31,1mmol) và làm ấm phản ứng ở 80°C trong 1h. LCMS chỉ ra tỷ lệ khoảng 1:2 của I-9:I-8. Thêm 746mg LiOH khác (31,1mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 80°C. LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc dung dịch thu được trong áp suất giảm và làm khô trong chân không qua đêm. Phần cặn thu được chứa sản phẩm và các chất rắn hữu cơ được hấp thụ trong 300mL DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1, thêm xelit, và dung dịch được cô đặc. Nạp hỗn hợp xelit lên trên cột và giải hấp sản phẩm (cột 80g, 0-90% MeOH/DCM, 35 phút) để thu được sản phẩm axit mong muốn có lượng lớn silica gel (7,8 gam khối lượng thô; 2,28 gam là lý thuyết). Hỗn hợp sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo chỉ chiếm 25% khối lượng tương ứng với sản phẩm axit mong muốn. (Lưu ý: I-9 tan trong nước trong điều

kiện xử lý có tính bazơ, trung tính và axit và do đó không có việc xử lý được thực hiện). LCMS m/z (M+1, 220,2).

Bước 4. Điều chế hợp chất 118

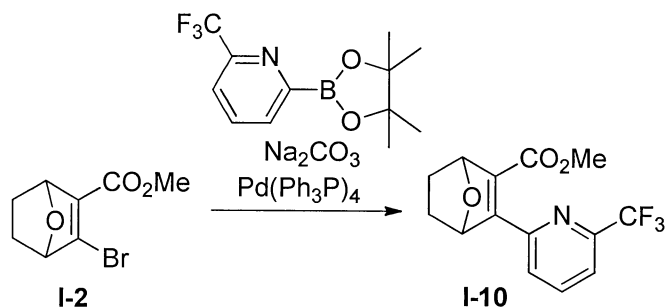


Xử lý hỗn dịch chứa I-9 (90mg, 0,411mmol) (360mg bao gồm SiO<sub>2</sub>), 3,4-dicloanilin (100mg, 0,616mmol), và T3P (0,489mL, 0,821mmol) trong etyl axetat (8mL) được xử lý bằng DIEA (0,215mL, 1,232mmol). Sau 5 phút khuấy ở 23°C, dung dịch vẫn là hỗn dịch. Thêm DMF (3mL) vẫn chỉ kết tủa nhẹ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở RT, mà LCMS chỉ ra SM:sản phẩm có tỷ lệ 1:1. Làm ấm phản ứng ở 80°C trong 20 phút và LCMS chỉ ra tỷ lệ tương tự của SM so với sản phẩm. Thêm bổ sung T3P (0,489mL, 0,821mmol) và DIEA (0,43mL, 6equiv) và tiếp tục phản ứng ở 80°C thêm 40 phút bổ sung. LCMS chỉ ra phản ứng cần chuyển hóa ~90%. Khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 1 giờ nữa ở 80°C tiếp đó làm mát nhiệt độ phòng. Tiến hành phản ứng giống hệt đối với 1,0 gam I-9 (4,0 gam bao gồm khối lượng SiO<sub>2</sub>), 10,8mL T3P (4equiv), 7,17mL DIEA (9equiv), trong 100mL EtOAc và 30mL DMF. Làm ấm phản ứng ở 80°C trong 45 phút và phản ứng được đánh giá là hoàn thành bằng LCMS. Sau khi làm mát đến RT, hai hỗn hợp phản ứng này được kết hợp và pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần cặn bằng sắc ký (80g cột vàng, 0-70% EtOAc/DCM trong 20 phút, tiếp đó 0-40% MeOH/DCM trong 20 phút) để thu được sản phẩm mong muốn hợp chất 118 (1,34g, 3,50mmol, hiệu suất 74%) là chất rắn màu trắng.

Hợp chất 118 được tinh sạch bằng tái kết tinh. Hòa tan chất rắn này trong ~150mL MeCN và gia nhiệt đến hồi lưu cho đến khi chất rắn này tan hoàn toàn. Đặt dung dịch này trong tủ đông -20°C qua đêm. Các tinh thể được lọc loại và rửa bằng MeCN lạnh để thu được 1,05gam chất rắn kết tinh màu trắng nhạt. Dịch cái được cô đặc và được tái kết tinh từ MeCN theo cách giống hệt để thu được 0,155g hợp chất 118 bổ sung (tổng thu hồi ~93%). Cả hai mẻ nguyên liệu là tinh sạch bằng <sup>1</sup>H NMR và được làm khô trong chân không cao. Điểm nóng chảy được xác định là 228-230°C (10°C/ phút, không chính xác).

Sự tách bất đối xứng 155mg hợp chất 118 thu được 66,9mg (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất 71) (đỉnh 1) và 62,9mg (1S,2S,3R,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất 103) (đỉnh 2) sau khi tái kết tinh cả hai chất đồng phân đối ảnh từ MeCN. LCMS m/z (M+1, 363,1);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10,35 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 4,4, 1,6Hz, 2H), 8,01 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 4,5, 1,7Hz, 2H), 4,93 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,59 (d, J = 4,3Hz, 1H), 3,39 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,07 (td, J = 5,1, 1,5Hz, 1H), 1,80 – 1,49 (m, 4H).

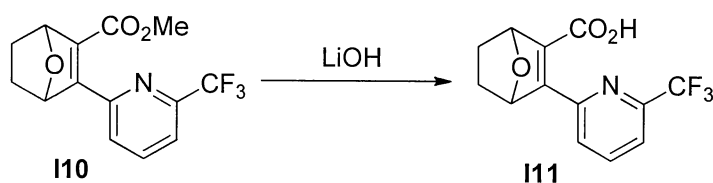
Ví dụ 3. Tổng hợp (1R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit (hợp chất 160)



Bước 1. Điều chế methyl 3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (chất trung gian I-10)

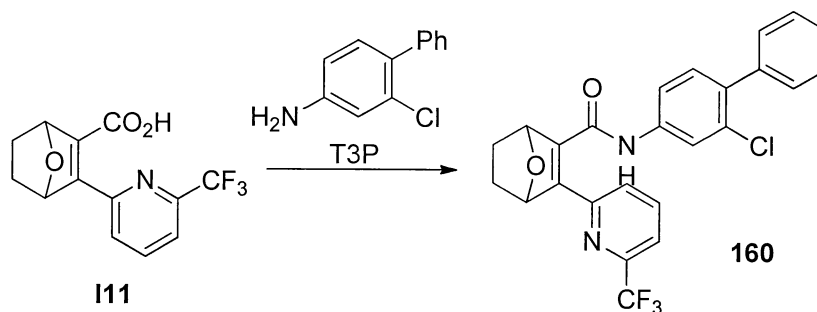
Xử lý hỗn dịch dioxan (10mL) chứa methyl 3-bromo-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat I-2 (356mg, 1,526mmol), 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6-(triflometyl)pyridin (500mg, 1,831mmol) và tetrakis (176mg, 0,153mmol) bằng natri cacbonat (1,144mL, 2,289mmol, dung dịch 2M). Hỗn hợp phản ứng được nạp nitor và được gia nhiệt trong bình phản ứng vi sóng trong 45 phút ở 120°C. Thêm AcOEt và rửa bằng nước. Cô đặc pha hữu cơ và tinh sạch bằng FCC (0 đến 40 % EtOAc/hex) để thu được xiro màu vàng là sản phẩm mong muốn chất trung gian I-10 (295mg, 61%). LCMS m/z (M+1, 300,0).

Bước 2. Điều chế 3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylic axit (chất trung gian I-11)



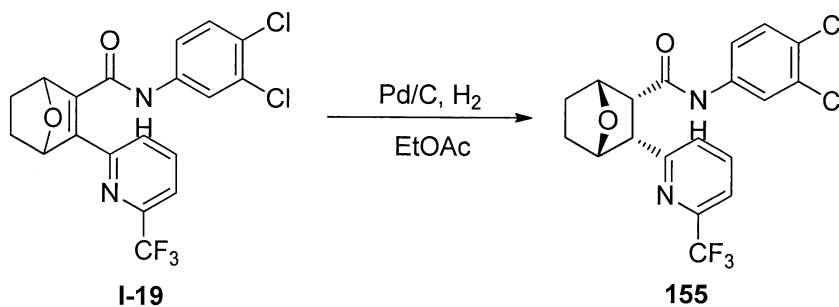
Dung dịch I-10 (290mg, 0,969mmol) trong MeOH (5mL) được xử lý bằng lithi hydroxit (1,938mL, 1,938mmol, dung dịch 1N) và khuấy ở RT trong 6 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng AcOH đến pH 5-6. Tạo kết tủa chất rắn màu trắng. Lọc tiếp đó là rửa bằng nước thu được chất rắn màu trắng là sản phẩm mong muốn chất trung gian I-11 (220mg, 76%). LCMS m/z (M+1, 286,0).

Bước 3. Điều chế hợp chất 160



Xử lý dung dịch EtOAc (3mL) của I11 (40mg, 0,140mmol) và 2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-amin (28,6mg, 0,140mmol) bằng propanphosphonic anhydrua (0,427mL, 0,701mmol). Sau khi thêm, gia nhiệt dung dịch đến 80°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO<sub>3</sub> chứa nước bão hòa, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần cặn thu được bằng FCC (0 đến 60 % AcOEt/hex) để thu được chất rắn là sản phẩm mong muốn hợp chất 160 (42mg, hiệu suất 57%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,70 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0, 1H), 7,89 (d, J = 2,1, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 5H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 5,76 – 5,59 (m, 1H), 5,59 – 5,44 (m, 1H), 2,28 – 2,11 (m, 2H), 1,76 (t, J = 8,4, 1H), 1,65 (d, J = 8,8, 1H); LCMS m/z (M+1, 471,1).

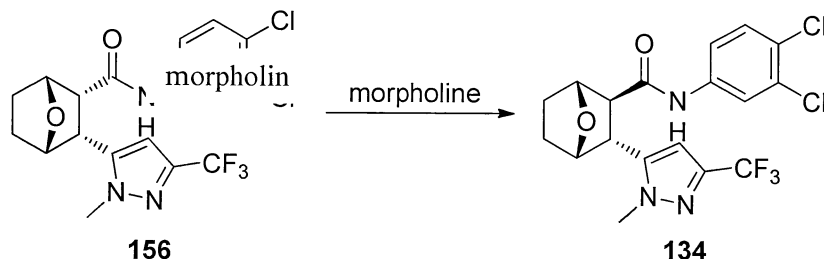
Ví dụ 4. (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất 155)



Hydro hóa dung dịch N-(3,4-diclophenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit (22mg, 0,051mmol) và paladi 5% trên cacbon (20mg) ở 1atm trong 16 h. Phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Cô

đặc dung môi và tinh sạch hợp chất thô bằng HPLC (10-90% ACN/ nước) để thu được sản phẩm mong muốn hợp chất 155 (20mg, 86%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (t,  $J = 7,8$ , 1H), 7,51 (t,  $J = 9,7$ , 2H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 7,11 (dd,  $J = 2,3$ , 8,7, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 2H), 3,92 (dd,  $J = 4,5$ , 11,3, 1H), 3,52 (dd,  $J = 5,1$ , 11,4, 1H), 2,39 (t,  $J = 8,6$ , 1H), 1,99 (t,  $J = 8,4$ , 1H), 1,78 (dd,  $J = 4,6$ , 8,0, 2H); LCMS  $m/z$  ( $M+1$ , 431,1).

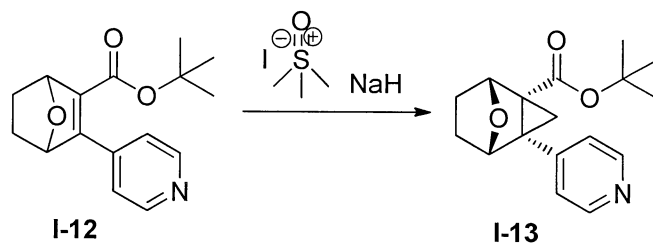
Ví dụ 5, Tổng hợp (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất 134)



Thêm morpholin (1mL) vào (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit 156 (5mg, 0,012mmol) và gia nhiệt phản ứng đến  $80^\circ\text{C}$  qua đêm. Tinh sạch hỗn hợp phản ứng trực tiếp bằng HPLC (20 to 90 % ACN/ nước) để thu được sản phẩm mong muốn hợp chất 134 (3,0mg, 54%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,78 (t,  $J = 1,3$ , 1H), 7,40 (d,  $J = 1,4$ , 2H), 6,49 (s, 1H), 4,91 (dd,  $J = 5,2$ , 10,9, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 – 3,65 (m, 1H), 2,83 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 3H); LCMS  $m/z$  ( $M+1$ , 438,1).

Ví dụ 6. Tổng hợp (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-clo-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-2-carboxamit (hợp chất 85)

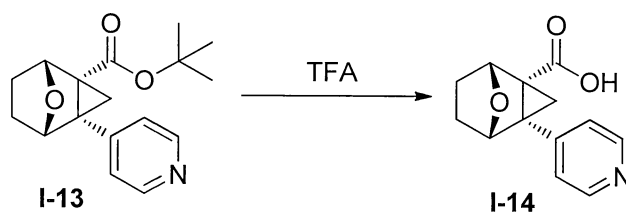
Bước 1. Điều chế (1R,2R,4S,5S)-tert-butyl 4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-2-carboxylat (chất trung gian I-13)



Xử lý dung dịch trimethylsulfoxoni iodua (483mg, 2,195mmol) trong DMSO (7,3mL) bằng 60% NaH trong dầu khoáng (88mg, 2,195mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút (dừng làm thoát khí). Thêm nhỏ giọt chất trung gian I-12 (200mg,

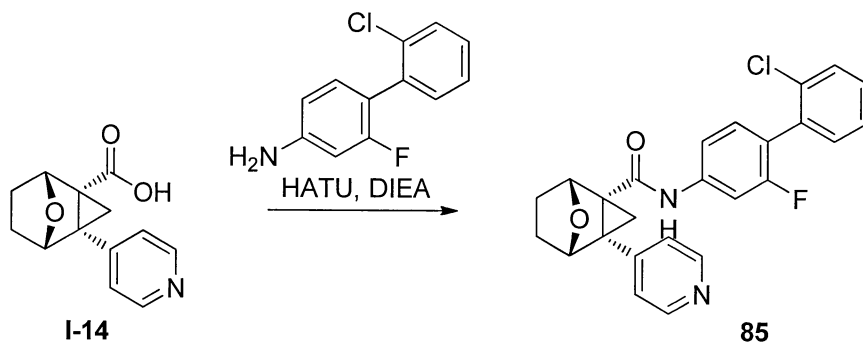
0,732mmol) trong 7,0mL DMSO và làm ấm hỗn hợp thu được ở 50°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), lọc, và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn, chất trung gian I-13, (200mg, 90%). LCMS m/z (M+1, 288,3).

Bước 2. Điều chế axit (1R,2R,4S,5S)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]octan-2-carboxylic (chất trung gian I-14)



Xử lý dung dịch I-13 (195mg, 0,679mmol) trong DCM (thể tích: 5mL) ở 23°C bằng TFA (5mL, 64,9mmol) và khuấy trong 2h. Loại bỏ chất bay hơi trong hơi trong hơi nitơ, và phần cặn thu được đồng sôi bằng toluen hai lần để thu được sản phẩm mong muốn chất trung gian I-14 là muối TFA (234mg, 95%). LCMS m/z (M+1, 232,1).

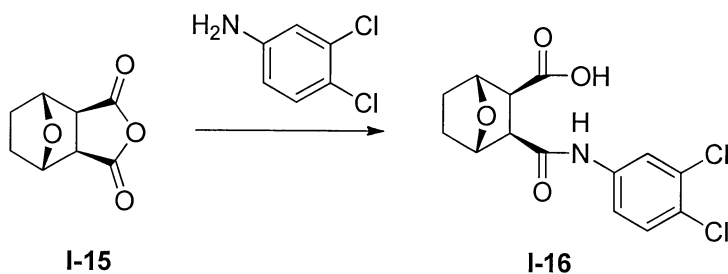
Bước 3. Điều chế hợp chất 85



Xử lý dung dịch I-14 (15mg, 0,065mmol), amin (21,6mg, 0,097mmol) và HATU (49mg, 0,130mmol) trong EtOAc (1mL) bằng DIEA (0,034ml, 0,195mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 5h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), lọc, và cô đặc. Tinh sạch phần cặn bằng FCC để thu được sản phẩm mong muốn hợp chất 85 (9,7mg, 31%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8,47 – 8,43 (m, 2H), 7,70 – 7,17 (m, 9H), 4,79 (d, J = 4,7Hz, 1H), 4,65 (d, J = 4,8Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 11,5, 9,1, 4,0Hz, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, J = 4,9Hz, 1H), 1,83 (dt, J = 11,3, 4,4Hz, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,26 (d, J = 4,8Hz, 1H); LCMS m/z (M+1, 435,2).

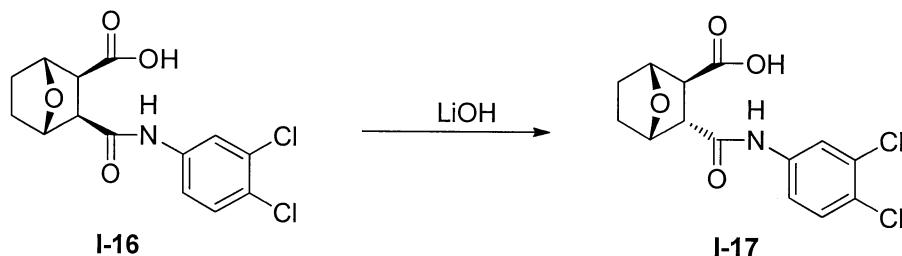
Ví dụ 7. Tổng hợp (1S,2S,3R,4R)-3-xyano-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất 77)

Bước 1. Điều chế axit (1R,2S,3R,4S)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (chất trung gian I-16)



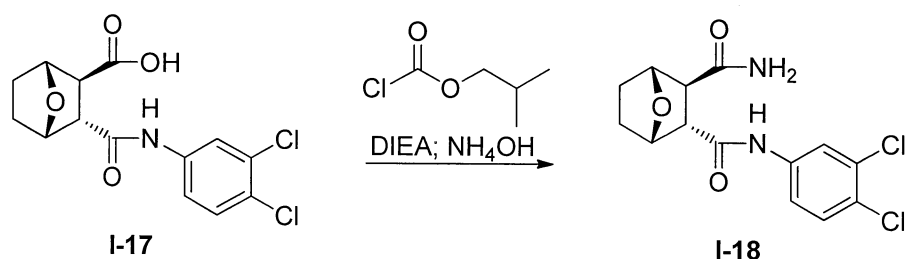
Khuấy dung dịch I-15 từ Alfa Aesar (500mg, 2,97mmol) và 3,4-dicloanilin (482mg, 2,97mmol) trong THF (thể tích: 25mL) ở 23°C trong 16 giờ. Thu được chất kết tủa. Lọc hỗn hợp phản ứng để thu được I-16 (368mg, 35%). LCMS m/z (M+1, 330,0).

Bước 2. Điều chế axit (1R,2S,3S,4S)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (chất trung gian I-17)



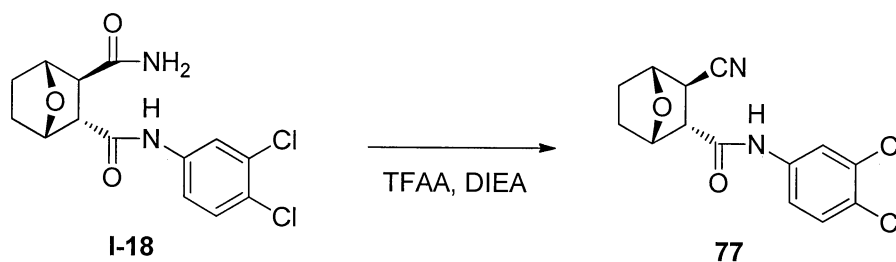
Xử lý dung dịch I-16 (300mg, 0,909mmol) trong THF (6mL) và nước (6mL) bằng LiOH (218mg, 9,09mmol) và dung dịch được làm ấm ở 80°C trong 16 giờ. LCMS chỉ ra sự tạo sản phẩm hoàn chỉnh. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1N, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), lọc, và cô đặc để thu được I-17 (300mg, 95%). LCMS m/z (M+1, 330,1).

Bước 3. Điều chế axit (1R,2S,3S,4S)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (chất trung gian I-18)



Xử lý dung dịch I-17 (100mg, 0,303mmol) trong tetrahydrofuran (1212 $\mu$ l) bằng DIEA (58,2 $\mu$ l, 0,333mmol) và isobutyl cloformat (43,6 $\mu$ l, 0,333mmol) và khuấy ở RT trong 30 phút. Thêm amoni hydroxit (126 $\mu$ l, 0,909mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. LCMS chỉ ra sản phẩm mong muốn có tỷ lệ gần bằng nguyên liệu ban đầu. Lặp lại phản ứng bằng 200mg I-17 để thu được cùng kết quả. Hai mẻ này được kết hợp, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), lọc, và cô đặc. Cố gắng tinh sạch phần cặn thu được bằng FCC; tuy nhiên, sản phẩm dự định chất trung gian I-18 không thể được tách từ nguyên liệu ban đầu không phản ứng. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, cô đặc, và được đưa đến phản ứng tiếp theo.

#### Bước 4. Điều chế hợp chất 77



Xử lý dung dịch I-18 (100mg, 0,304mmol) trong DCM (thể tích: 2mL) bằng TFAA (0,064mL, 0,456mmol) và DIEA (0,106mL, 0,608mmol) và khuấy ở 23°C trong 4 giờ. LCMS chỉ ra sự tạo sản phẩm cùng với axit SM carboxylic từ phản ứng trước. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong hơi nitơ và tinh sạch phần cặn bằng FCC để thu được sản phẩm mong muốn nitril, hợp chất 77, (58mg, 58%). LCMS m/z (M+1, 311,1).

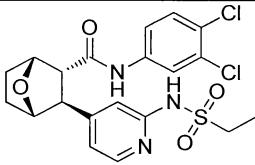
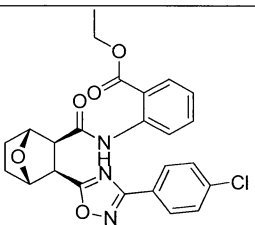
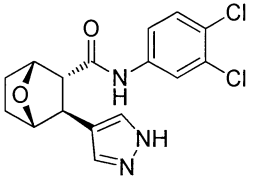
Bằng cách lặp lại các quy trình được mô tả trong các quy trình chung và các ví dụ nêu trên, sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp, thu được các hợp chất có công thức I sau đây, như được nhận biết trong bảng 3 sau đây.

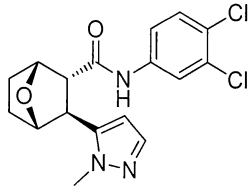
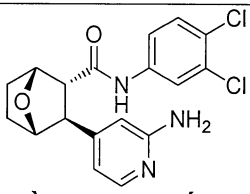
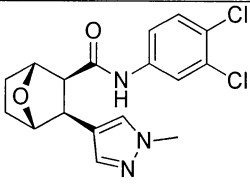
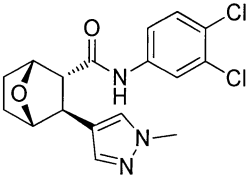
Cần hiểu rằng nếu có vẻ có sự khác nhau giữa tên và cấu trúc của hợp chất cụ thể, cấu trúc nay cần được xem là đúng như tên hợp chất được tạo ra từ các cấu trúc này.

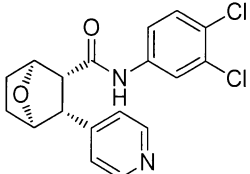
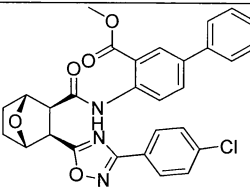
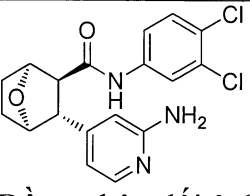
Cần hiểu thêm rằng, nếu không được nhận biết cụ thể, cấu trúc đã được mô tả trong bảng là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh.

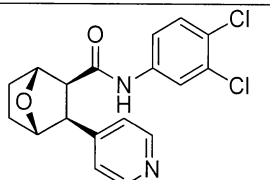
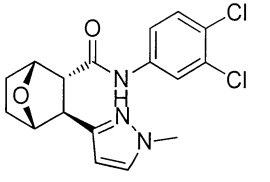
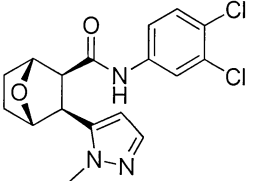
Bảng 3: Minh họa bằng ví dụ hợp chất có công thức I của sáng chế

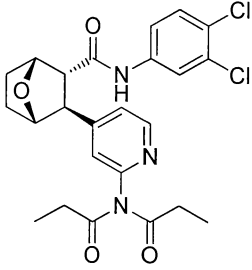
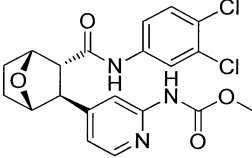
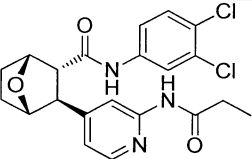
| Ví dụ số | Cấu trúc | Dữ liệu vật lý                                                           |
|----------|----------|--------------------------------------------------------------------------|
|          |          | MS (m/z), Phân tích nguyên tố, $^1\text{H}$ NMR, Điểm nóng chảy, HPLC RT |

|   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,88 (d, J = 5,4Hz, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,8Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, J = 5,7Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,7Hz, 1H), 3,36 (d, J = 5,0Hz, 1H), 2,97 (td, J = 5,2, 1,5Hz, 1H), 1,78 - 1,60 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,4Hz, 3H).<br>LCMS m/z 472,2.<br>RT 2,17 phút (5 phút) (C18, 20-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                                                   |
| 2 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 1,0, 8,4Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6, 8,0Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1Hz, 2H), 4,04 (d, J = 9,6Hz, 1H), 3,44 (d, J = 9,6Hz, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,1Hz, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 468,12).<br>RT 1,66 phút (3,5 phút) (C18, 20-100%, nước (TFA 0,05%)/ACN) |
| 3 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 10,10 (s, 2H), 8,01 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,4, 8,9Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,84 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,38 (d, J = 4,5Hz, 1H), 3,29 (d, J = 4,7Hz, 1H), 3,00 (t, J = 4,5Hz, 1H), 1,69 - 1,48 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1), 352,05).<br>RT 2,22 phút (5 phút) (C18, 10-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                                                          |

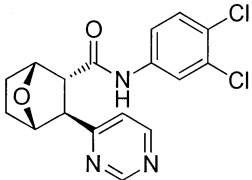
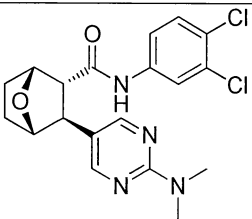
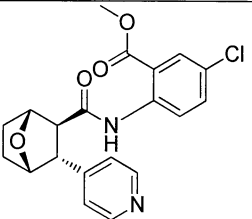
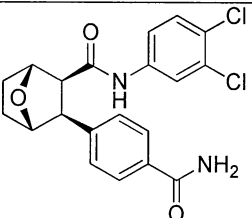
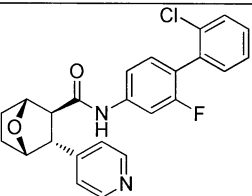
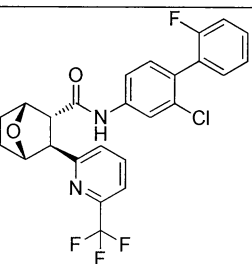
|   |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 |                           | <sup>1</sup> H NMR (600MHz, DMSO) $\delta$ = 10,37 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,45 (dd, J=2,5, 8,8Hz, 1H), 7,29 (d, J=1,8Hz, 1H), 6,07 (d, J=1,8Hz, 1H), 4,90 (t, J=5,2Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,50 (d, J=5,0Hz, 1H), 3,05 (td, J=1,4, 5,2Hz, 1H), 1,73 - 1,52 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 366,07).<br>RT 1,61 phút (3,5 phút) (C18, 10-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                                |
| 5 | <br>Đồng phân đối ảnh đơn | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 10,26 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 5,3, 1,4Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,79 (t, J = 5,0Hz, 1H), 4,46 (d, J = 4,7Hz, 1H), 3,09 (d, J = 5,1Hz, 1H), 2,92 (t, J = 4,7Hz, 1H), 1,65 - 1,47 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 378,07).<br>RT 1,54 phút (3,5 phút) (C18, 10-100%, nước (TFA 0,05%)/ACN) |
| 6 |                         | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 9,66 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 2,4, 8,8Hz, 1H), 4,82 (d, J = 3,2Hz, 1H), 4,32 (d, J = 4,8Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,37 (d, J = 9,4Hz, 1H), 2,99 (d, J = 9,4Hz, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 366,07).<br>RT 1,46 phút (5 phút) (C18, 10-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                               |
| 7 |                         | LCMS m/z (M+1, 366,07).<br>RT 2,23 phút (5 phút) (C18, 10-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

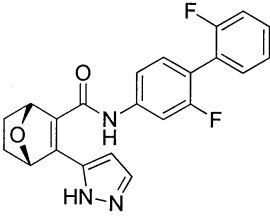
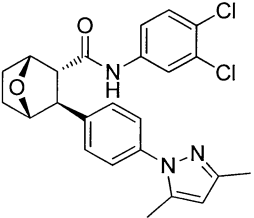
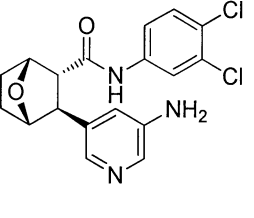
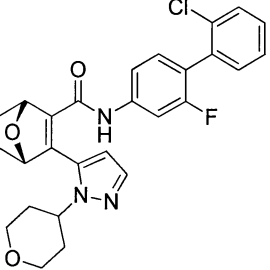
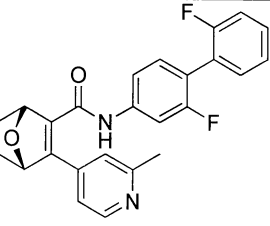
|    |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  |  <p>đồng phân đối ảnh đơn</p>   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,0Hz, 2H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,1Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 4,89 (d, J = 3,4Hz, 1H), 4,53 (d, J = 4,2Hz, 1H), 3,44 (d, J = 9,7Hz, 1H), 3,21 (d, J = 9,8Hz, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 4H).<br>Theo tính toán C, 59,52; H, 4,44; Cl, 19,52; N, 7,71; O, 8,81. Thực tế C, 59,66; H, 4,46; N, 7,75,<br>LCMS m/z (M+1, 363,06).<br>RT 1,26 phút (2 phút) (C18, 10-100%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                            |
| 9  |                                 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 3H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,06 (t, J = 9,2Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (d, J = 9,7Hz, 1H), 1,78 - 1,74 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 530,14).<br>RT 3,11 phút (5 phút) (C18, 20-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                                                                                              |
| 10 |  <p>Đồng phân đối ảnh đơn</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 5,3, 1,4Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,54 (d, J = 4,7Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,2Hz, 1H), 2,99 (t, J = 4,7Hz, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 4H).<br>Theo tính toán C, 57,16; H, 4,53; Cl, 18,75; N, 11,11; O, 8,46. Thực tế C, 57,29; H, 5,03; N, 10,42.<br>LCMS m/z (M+1, 378,07).<br>RT 1,51 phút (3,5 phút) (C18, 10-100%, nước (TFA 0,05%)/ACN) |

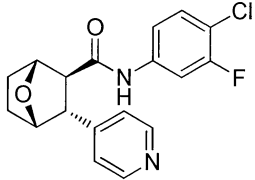
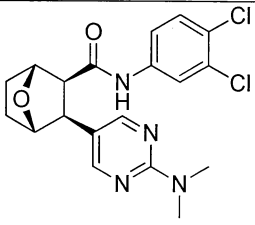
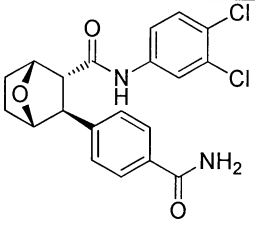
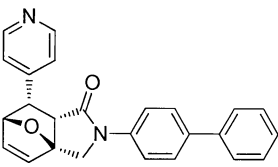
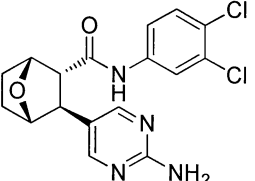
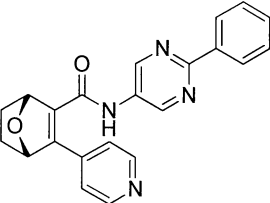
|    |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 |  <p>Đồng phân đối ảnh đơn</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,0Hz, 2H), 7,41 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,1Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,5Hz, 1H), 4,89 (d, J = 3,4Hz, 1H), 4,53 (d, J = 4,1Hz, 1H), 3,44 (d, J = 9,7Hz, 1H), 3,21 (d, J = 9,7Hz, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 4H).<br>Theo tính toán C, 59,52; H, 4,44; Cl, 19,52; N, 7,71; O, 8,81. Thực tế C, 59,64; H, 4,52; N, 7,67.<br>LCMS m/z (M+1, 363,06).<br>RT 1,27 phút (3,5 phút) (C18, 10-100%, nước (TFA 0,05%)/ACN) |
| 12 |                               | <sup>1</sup> H NMR (600MHz, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 3,3, 5,5Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 2,5, 8,8Hz, 1H), 6,07 (d, J = 2,2Hz, 1H), 4,81 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,50 (d, J = 4,8Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 3,36 (d, J = 4,9Hz, 1H), 1,69 - 1,57 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 366,07).<br>RT 2,39 phút (5 phút) (C18, 10-100%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                                                                                                 |
| 13 |                             | <sup>1</sup> H NMR (600MHz, DMSO) δ 9,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,02 (d, J = 1,9Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,3Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,63 (d, J = 9,5Hz, 1H), 3,13 (d, J = 9,6Hz, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1), 366,07).<br>RT 1,50 phút (3,5 phút) (C18, 10-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                                                                                                                                     |

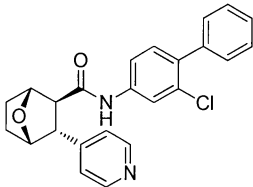
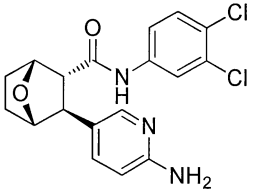
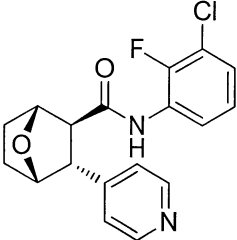
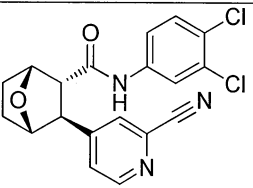
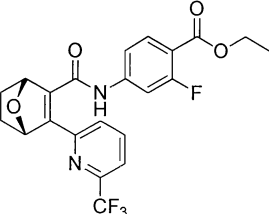
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 5,3, 1,5Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,5Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,95 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,11 (td, J = 5,2, 1,4Hz, 1H), 2,55 (q, J = 7,3Hz, 4H), 1,89 – 1,70 (m, 4H), 1,08 (t, J = 7,3Hz, 6H).<br>LCMS m/z (M+1, 490,12).<br>RT 2,66 phút (5 phút) (C18, 20-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                                            |
| 15 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 5,2, 1,4Hz, 1H), 4,85 (t, J = 5,0Hz, 1H), 4,48 (d, J = 4,3Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (t, J = 4,7Hz, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 436,08).<br>RT 1,51 phút (3,5 phút) (C18, 10-100%, nước (TFA 0,05%)/ACN)                           |
| 16 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,2Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 5,2, 1,5Hz, 1H), 4,85 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,47 (d, J = 4,3Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,01 (t, J = 4,6Hz, 1H), 2,30 (q, J = 7,5Hz, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,5Hz, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 434,10).<br>RT 1,80 phút (5 phút) (C18, 20-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN) |

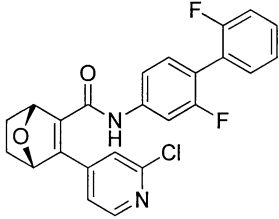
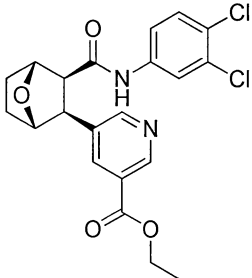
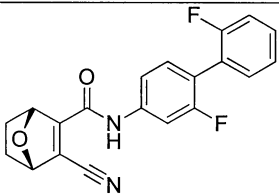
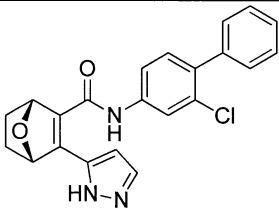
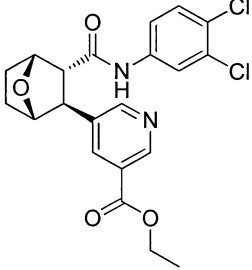
|    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,80 (d, J 8,0Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,88 (d, J = 2,8Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,90 (d, J = 9,4Hz, 1H), 3,41 (d, J = 9,4Hz, 1H), 1,76 - 1,65 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,2Hz, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 468,12).<br>RT 2,50 phút (5 phút) (C18, 20-90%, nước (TFA 0,05%)/ACN) |
| 18 |  | LCMS m/z (M+1, 347,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 19 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,99 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 4,91 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,45 (d, J = 4,2Hz, 1H), 3,24 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,10 (s, 6H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 1,82 - 1,44 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 407,1)                                                                                                |
| 20 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 5,2, 0,8Hz, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,02 (m, 8H), 4,88 (t, J = 4,8Hz, 1H), 4,78 (t, J = 4,9Hz, 1H), 3,68 - 3,46 (m, 2H), 1,94 (ddd, J = 11,9, 8,9, 3,2Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 12,0, 8,8, 5,2Hz, 1H), 1,70 - 1,41 (m, 2H). LCMS m/z (M+1, 432,1)                                                                                    |
| 21 |  | LCMS m/z (M+1, 410,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

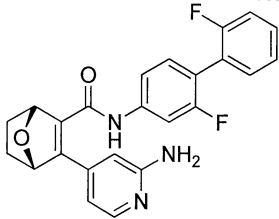
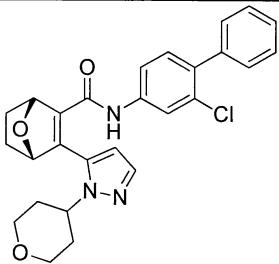
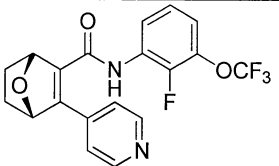
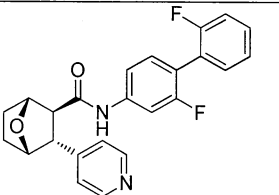
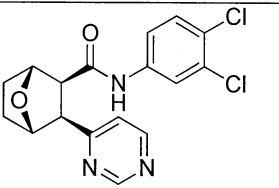
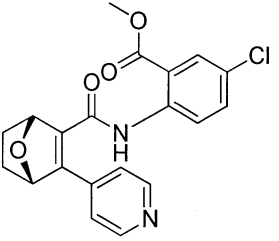
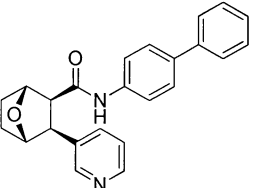
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 10,25 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,99 (d, $J$ = 2,4Hz, 1H), 7,56 (d, $J$ = 8,8Hz, 1H), 7,45 (dd, $J$ = 8,8, 2,5Hz, 1H), 4,99 (t, $J$ = 5,1Hz, 1H), 4,60 (d, $J$ = 4,0Hz, 1H), 3,47 (d, $J$ = 4,8Hz, 1H), 3,16 (td, $J$ = 5,2, 1,6Hz, 1H), 1,80 ~ 1,52 (m, , 4H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 364,0)                |
| 23 |    | LCMS $m/z$ (M+1, 407,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 24 |   | LCMS $m/z$ (M+1,387,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 25 |  | LCMS $m/z$ (M+1, 405,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 26 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 8,40 (d, $J$ = 5,6Hz, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,54 (dd, $J$ = 12,0 2,0Hz, 1H), 7,43 ~ 7,38 (m, 1H), 7,28 ~ 7,16 (m, 7H), 4,83 (dd, $J$ = 5,2 5,2Hz, 1H), 4,58 (d, $J$ = 4,8Hz, 1H), 3,40 (d, $J$ = 4,8Hz, 1H), 2,90 (ddd, $J$ = 5,2, 5,2, 1,2Hz, 1H), 2,01 ~ 1,94 (m, 1H), 1,86 ~ 1,64 (m, 3H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 423,0) |
| 27 |  | LCMS $m/z$ (M+1, 491,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

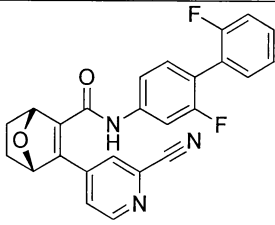
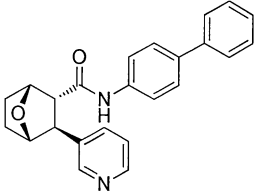
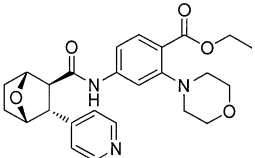
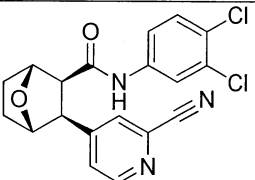
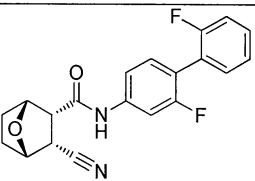
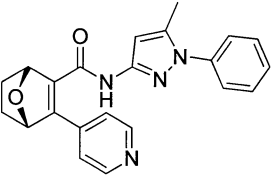
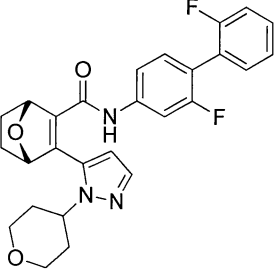
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 12,79 (s, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,83 (dd, $J$ = 12,6, 2,0Hz, 1H), 7,64 (dd, $J$ = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 2H), 6,81 (d, $J$ = 2,0Hz, 1H), 5,61 (d, $J$ = 3,9Hz, 1H), 5,44 (d, $J$ = 2,7Hz, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,51 – 1,27 (m, 2H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 394,1)                                                                                |
| 29 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 10,28 (s, 1H), 8,00 (d, $J$ = 2,4Hz, 1H), 7,55 (d, $J$ = 8,8Hz, 1H), 7,50 – 7,34 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 4,93 (t, $J$ = 5,1Hz, 1H), 4,58 (d, $J$ = 3,9Hz, 1H), 3,45 (d, $J$ = 5,0Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,51 (p, $J$ = 1,9Hz, 2H), 2,27 (d, $J$ = 0,8Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,80 ~ 1,51 (m, 4H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 456,1)                                |
| 30 |   | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 10,19 (s, 1H), 7,91 (d, $J$ = 2,4Hz, 1H), 7,70 (d, $J$ = 2,6Hz, 1H), 7,55 (d, $J$ = 1,9Hz, 1H), 7,47 (d, $J$ = 8,8Hz, 1H), 7,37 (dd, $J$ = 8,8, 2,4Hz, 1H), 6,79 (t, $J$ = 2,3Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,81 (t, $J$ = 5,1Hz, 1H), 4,43 (d, $J$ = 4,3Hz, 1H), 3,25 ~ 3,15 (m, 1H), 2,95 (td, $J$ = 5,2, 1,6Hz, 1H), 1,70 ~ 1,43 (m, 4H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 378,0) |
| 31 |  | LCMS $m/z$ (M+1, 494,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 32 |  | LCMS $m/z$ (M+1, 419,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

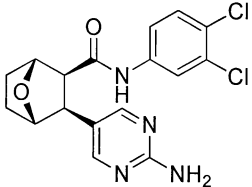
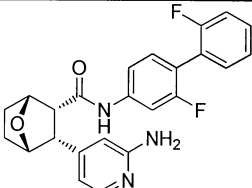
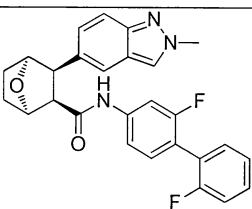
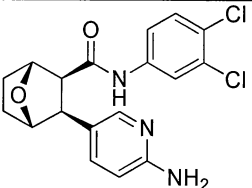
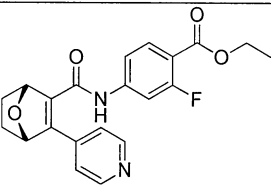
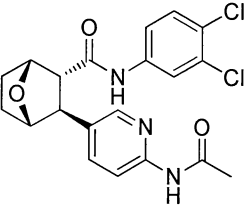
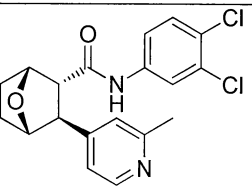
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 10,24 (s, 1H), 8,48 (d, $J$ = 3,6Hz, 2H), 7,69 (dd, $J$ = 11,9, 2,4Hz, 1H), 7,42 (t, $J$ = 8,6Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J$ = 8,8, 2,4, 1,1Hz, 1H), 7,19 (d, $J$ = 6,1Hz, 2H), 4,86 (t, $J$ = 5,1Hz, 1H), 4,51 (d, $J$ = 4,3Hz, 1H), 3,33 (d, $J$ = 5,0Hz, 1H), 3,01 (td, $J$ = 5,2, 1,6Hz, 1H), 1,78 – 1,36 (m, 4H). LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 347,0)                                                                    |
| 34 |    | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 407,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 35 |   | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 405,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 36 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 8,42 (d, $J$ = 5,2Hz, 2H), 7,77 (d, $J$ = 8,8Hz, 2H), 7,70 – 7,54 (m, 3H), 7,39 (dd, $J$ = 8,4, 6,9Hz, 2H), 7,29 (tt, $J$ = 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,19 (d, $J$ = 6,3Hz, 2H), 6,72 (d, $J$ = 5,8Hz, 1H), 6,22 (dd, $J$ = 5,8, 1,7Hz, 1H), 5,30 (dd, $J$ = 4,6, 1,7Hz, 1H), 4,61 (d, $J$ = 11,8Hz, 1H), 4,11 (d, $J$ = 11,8Hz, 1H), 3,69 (t, $J$ = 4,3Hz, 1H), 3,11 (d, $J$ = 4,2Hz, 1H). LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 381,1) |
| 37 |  | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 379,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 38 |  | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 371,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

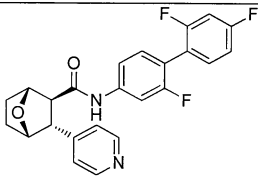
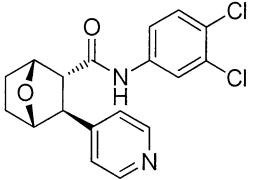
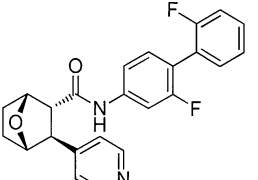
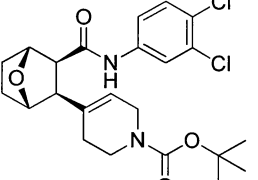
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 8,55 (d, J = 5,6Hz, 2H), 8,00 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,60 ~ 7,40 (m, 8H), 7,37 ~ 7,33 (m, 2H), 5,01 (dd, J = 4,8, 4,8Hz, 1H), 4,66 (d, J = 4,4Hz, 1H), 3,48 (d, J = 5,2Hz, 1H), 3,15 (brt, J = 5,2Hz, 1H), 1,85 ~ 1,74 (m, 3H), 1,71 ~ 1,60 (m, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 405,1)                                                                                 |
| 40 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,18 (brs, 1H), 7,91 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,5, 2,5Hz, 1H), 6,34 (brd, J + 8,4Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,79 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,32 (d, J = 4,2Hz, 1H), 3,11 (d, J = 5,0Hz, 1H), 2,92 (td, J = 5,2, 1,5Hz, 1H), 1,70 ~ 1,36 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 378,0) |
| 41 |  | LCMS m/z (M+1, 347,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 42 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 5,1, 0,8Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,4Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,1, 1,8Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,5Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,64 (d, J = 4,6Hz, 1H), 3,53 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,12 (td, J = 5,2, 1,6Hz, 1H), 1,85 ~ 1,46 (m, 4H). LCMS m/z (M+1, 388,1)                |
| 43 |  | LCMS m/z (M+1, 451,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

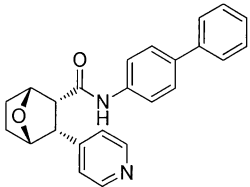
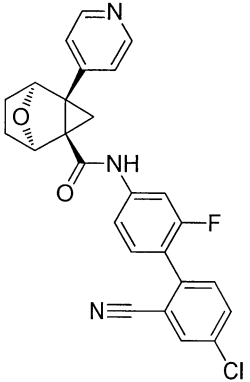
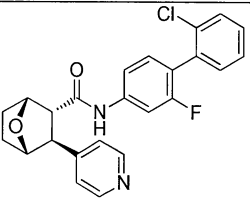
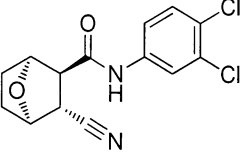
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44 |    | LCMS m/z (M+1, 439,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 45 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,68 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 13,9, 2,1Hz, 2H), 8,15 (t, J = 2,4Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,4Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 4,83 (d, J = 3,4Hz, 1H), 4,53 (d, J = 4,5Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,52 (d, J = 9,6Hz, 1H), 3,20 ~ 3,12 (m, 1H), 1,87 – 1,40 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,1Hz, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 435,1)                                    |
| 46 |   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,6 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 12,4, 2,0Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,52 ~ 7,44 (m, 3H), 7,37 ~ 7,29 (m, 2H), 5,69 (d, J = 4,4Hz, 1H), 5,49 (d, J = 4,0Hz, 1H), 2,24 ~ 1,86 (m, 2H), 1,54 ~ 1,42 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 353,1)                                                                                                                                                |
| 47 |  | LCMS m/z (M+1, 392,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 48 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,11 (t, J = 2,0Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,5Hz, 1H), 4,91 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 3,3, 1,6Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,47 (d, J = 4,8Hz, 1H), 3,06 (td, J = 5,2, 1,6Hz, 1H), 1,77 – 1,33 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,1Hz, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 435,0) |

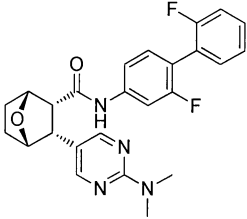
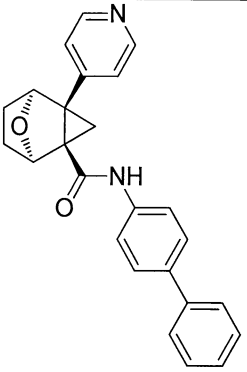
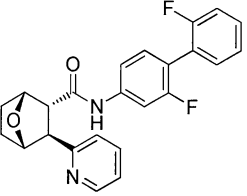
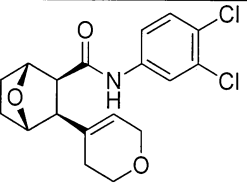
|    |                                                                                     |                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 49 |    | LCMS m/z (M+1, 420,1) |
| 50 |    | LCMS m/z (M+1, 476,1) |
| 51 |    | LCMS m/z (M+1, 395,1) |
| 52 |   | LCMS m/z (M+1, 407,1) |
| 53 |  | LCMS m/z (M+1, 364,0) |
| 54 |  | LCMS m/z (M+1, 385,0) |
| 55 |  | LCMS m/z (M+1, 371,1) |

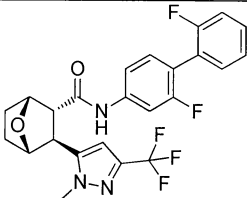
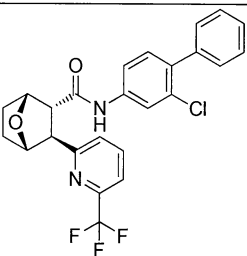
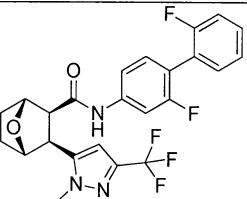
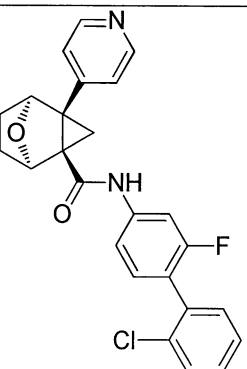
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56 |    | LCMS m/z (M+1, 430,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 57 |    | LCMS m/z (M+1, 371,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 58 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 4,4, 1,6Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,25 – 6,94 (m, 3H), 4,87 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,51 (d, J = 4,0Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 4H), 3,34 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,05 – 3,00 (m, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 4H), 1,75 – 1,46 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,1Hz, 3H). LCMS m/z (M+1, 452,1) |
| 59 |  | LCMS m/z (M+1, 388,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 60 |  | LCMS m/z (M+1, 355,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 61 |  | LCMS m/z (M+1, 373,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 62 |  | LCMS m/z (M+1, 478,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

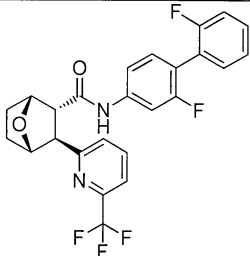
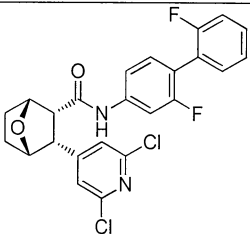
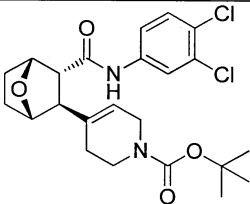
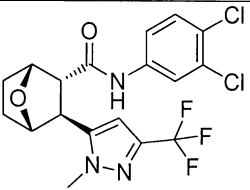
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 63 |    | LCMS m/z (M+1, 379,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 64 |    | LCMS m/z (M+1, 422,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 65 |    | LCMS m/z (M+1, 460,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 66 |   | LCMS m/z (M+1, 378,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 67 |  | LCMS m/z (M+1, 383,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 68 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,40 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,09 (brd, J = 2,0Hz, 1H), 7,96 (brs, 1H), 7,94 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 2,4Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 4,86 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,44 (d, J = 3,9Hz, 1H), 3,30 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,76 – 1,44 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 420,0) |
| 69 |  | LCMS m/z (M+1, 377,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

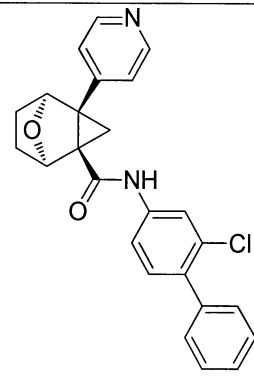
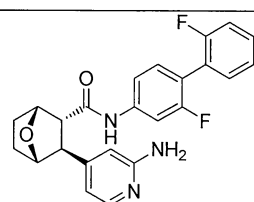
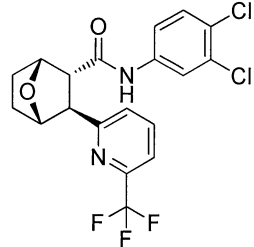
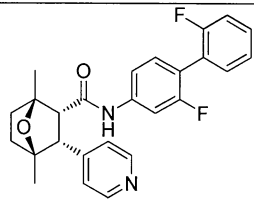
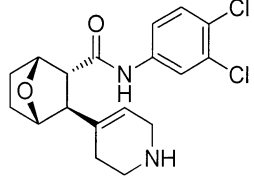
|    |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 |                               | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,0Hz, 2H), 7,60 ~ 7,50 (m, 2H), 7,46 ~ 7,35 (m, 2H), 7,29 ~ 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,0Hz, 2H), 4,93 (dd, J = 4,4, 4,4Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 4,4, 4,4Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,6, 4,8Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,6, 5,2Hz, 1H), 2,34 ~ 2,27 (m, 1H), 1,71 ~ 1,63 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 425,1)                                           |
| 71 |  <p>Đồng phân đối ảnh đơn</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,53 – 8,41 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 4,93 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,59 (d, J = 4,4Hz, 1H), 3,40 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,07 (td, J = 5,2, 1,5Hz, 1H), 1,79 – 1,50 (m, 4H). LCMS m/z (M+1, 363,1)                                                                             |
| 72 |                              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,50 – 8,44 (m, 2H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 4H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (ddd, J = 9,9, 8,5, 1,3Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,5Hz, 1H), 3,64 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,12 (td, J = 5,2, 1,7Hz, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,72 (m, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 407,1);                                                              |
| 73 |                             | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Axetonitril-d <sub>3</sub> ) δ 8,24 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,88 – 4,84 (m, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 5,7, 3,0Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 2H), 2,01 (dddd, J = 7,5, 6,0, 3,9, 2,1Hz, 2H), 1,75 – 1,69 (m, 2H), 1,61 – 1,56 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).<br>LCMS m/z (M+1-Boc, 367,2); |

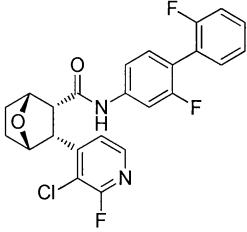
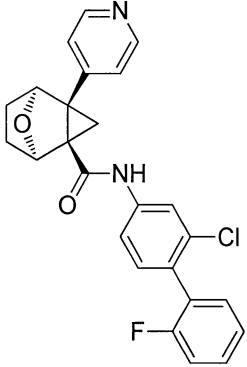
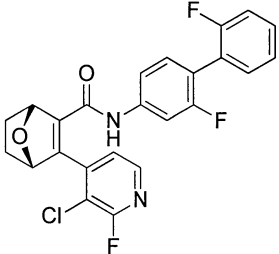
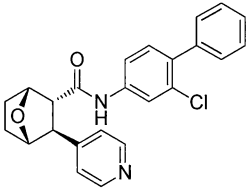
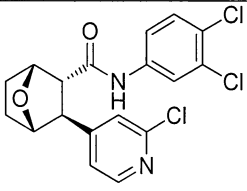
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 74 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,3Hz, 2H), 7,65 – 7,20 (m, 11H), 4,86 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 11,5, 4,3Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,4, 5,2Hz, 1H), 2,04 (t, J = 8,4Hz, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,66 – 1,49 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 371,2);                                                                                                                                                                                       |
| 75 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,61 (dd, J = 4,5, 1,4Hz, 1H), 8,36 – 8,32 (m, 2H), 7,82 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 2,0Hz, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 4,70 (d, J = 4,6Hz, 1H), 4,55 (d, J = 4,7Hz, 1H), 2,33 (ddd, J = 11,6, 9,0, 4,0Hz, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,79 (d, J = 4,9Hz, 1H), 1,76 – 1,70 (m, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,17 (d, J = 4,8Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 460,1); |
| 76 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) δ 8,51 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 12,0, 2,0Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,25 (t, J = 8,3Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,64 (d, J = 4,6Hz, 1H), 3,66 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,13 (td, J = 5,2, 1,7Hz, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 3H), 1,75 (dtd, J = 10,2, 5,0, 1,9Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 423,1);                                                                                      |
| 77 |  | LCMS m/z (M+1, 311,1); RT 1,55 min. (phương pháp A)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

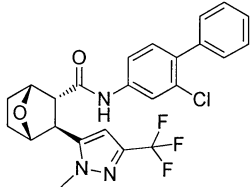
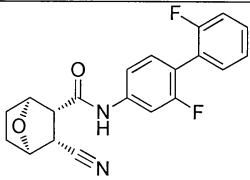
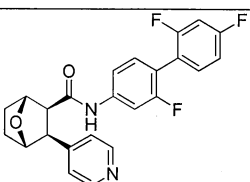
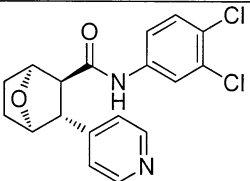
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 78 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Cloform-d) δ 8,14 (s, 2H), 7,38 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,02 (m, 4H), 4,80 (dd, J = 6,0, 3,6Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,8, 3,9Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 12,2, 5,0Hz, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,51 (ddd, J = 11,8, 8,5, 3,7Hz, 1H), 1,87 (ddd, J = 12,5, 8,8, 3,5Hz, 1H), 1,72 (dq, J = 29,5, 9,0, 5,7Hz, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 451,2);                                                      |
| 79 |    | <sup>1</sup> H NMR (600MHz, MeOD) δ 8,46 – 8,43 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 6H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,30 (m, 3H), 4,79 (d, J = 4,7Hz, 1H), 4,65 (d, J = 4,9Hz, 1H), 2,48 (ddd, J = 11,8, 9,1, 4,2Hz, 1H), 2,03 – 1,98 (m, 1H), 1,88 (d, J = 4,8Hz, 1H), 1,87 – 1,81 (m, 1H), 1,73 (tt, J = 11,7, 4,5Hz, 1H), 1,27 – 1,25 (m, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 383,3);                                                          |
| 80 |  | LCMS m/z (M+1, 407,1); RT 1,40 min. (phương pháp A)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 81 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Axetonitril-d <sub>3</sub> ) δ 8,27 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,69 (dq, J = 2,8, 1,2Hz, 1H), 4,90 – 4,83 (m, 1H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 3,95 – 3,81 (m, 2H), 3,41 (td, J = 5,5, 3,0Hz, 2H), 2,97 (d, J = 9,6Hz, 1H), 2,89 (d, J = 9,6Hz, 1H), 2,01 (dq, J = 5,5, 2,6Hz, 2H), 1,75 – 1,69 (m, 2H), 1,62 – 1,56 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 368,1); |

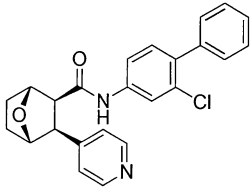
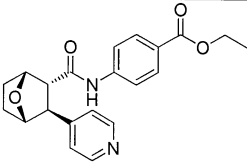
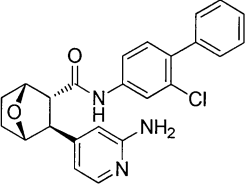
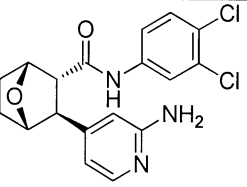
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 82 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) δ 7,64 (dd, J = 12,0, 1,9Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,24 (ddd, J = 8,7, 6,7, 1,3Hz, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,91 (t, J = 5,0Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (d, J = 4,4Hz, 1H), 3,03 – 2,96 (m, 1H), 1,92 – 1,64 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 478,2);                                                                                      |
| 83 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 10,13 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,9Hz, 1H), 7,88 (t, J = 1,8Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 8,5, 1,7Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,81 (t, J = 2,7Hz, 1H), 3,81 (d, J = 5,1Hz, 1H), 3,72 – 3,67 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 3H), 1,74 (tdd, J = 9,2, 4,6, 1,7Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 473,1); |
| 84 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) δ 7,88 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,11 (m, 4H), 6,88 (dd, J = 8,3, 2,1Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,02 (d, J = 4,2Hz, 1H), 4,97 – 4,94 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (d, J = 9,1Hz, 1H), 3,21 (d, J = 9,2Hz, 1H), 1,96 (dtd, J = 8,0, 4,5, 3,7, 1,9Hz, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 478,2);                                                                                  |
| 85 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,47 – 8,43 (m, 2H), 7,70 – 7,17 (m, 9H), 4,79 (d, J = 4,7Hz, 1H), 4,65 (d, J = 4,8Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 11,5, 9,1, 4,0Hz, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, J = 4,9Hz, 1H), 1,83 (dt, J = 11,3, 4,4Hz, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,26 (d, J = 4,8Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 435,2);                                                                                                                                |

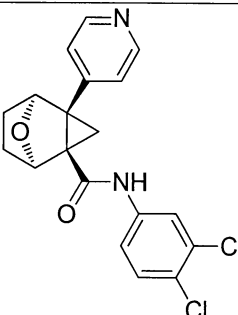
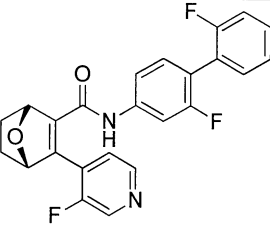
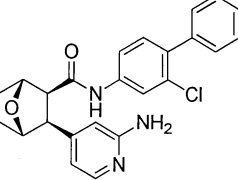
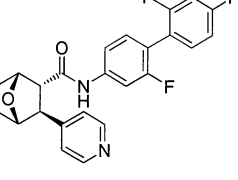
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 86 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 10,07 (s, 1H), 7,93 (t, J = 7,9Hz, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 3H), 7,43 – 7,31 (m, 4H), 7,24 (td, J = 7,5, 1,3Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 4,97 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,0Hz, 1H), 3,78 (d, J = 5,3Hz, 1H), 3,65 (td, J = 5,3, 1,6Hz, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,70 (m, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 475,1);                                           |
| 87 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Cloform-d) δ 7,58 – 7,01 (m, 8H), 6,97 (d, J = 3,3Hz, 2H), 4,80 (q, J = 5,2Hz, 2H), 3,49 (qd, J = 11,3, 4,6Hz, 2H), 2,18 (ddd, J = 12,1, 8,7, 3,0Hz, 1H), 1,99 (ddd, J = 16,5, 7,9, 4,2Hz, 1H), 1,84 – 1,62 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 475,0);                                                                                                                                             |
| 88 |   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Axetonitril-d <sub>3</sub> ) δ 8,57 (s, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,76 (t, J = 5,0Hz, 1H), 4,47 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 5,5, 3,0Hz, 2H), 3,51 (dt, J = 13,1, 5,6Hz, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 2,93 – 2,83 (m, 2H), 2,08 (ddt, J = 5,8, 4,0, 2,2Hz, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,63 – 1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).<br>LCMS m/z (M+1-Boc, 367,2); |
| 89 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) δ 7,84 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 2,5Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,88 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,62 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (d, J = 4,4Hz, 1H), 2,96 (td, J = 5,1, 1,6Hz, 1H), 1,92 – 1,66 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 434,1);                                                                      |

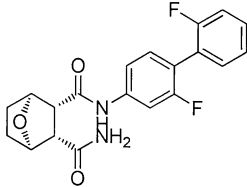
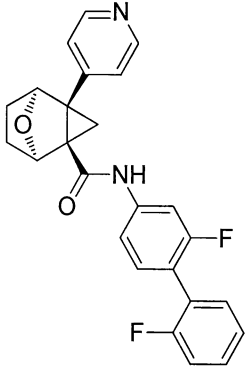
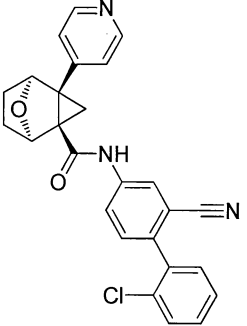
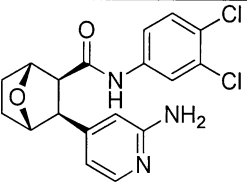
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 90 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,47 – 8,43 (m, 2H), 7,81 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,69 – 7,16 (m, 9H), 4,79 (d, J = 4,6Hz, 1H), 4,64 (d, J = 4,7Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 11,5, 9,3, 4,2Hz, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, J = 4,8Hz, 1H), 1,83 (dt, J = 11,5, 4,4Hz, 1H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (d, J = 4,9Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 417,2);                                                                                        |
| 91 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) δ 9,51 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 4H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,17 (ddd, J = 10,0, 8,7, 1,2Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,7, 1,5Hz, 1H), 6,57 (d, J = 1,3Hz, 1H), 5,40 (br s, 2H), 4,89 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,7Hz, 1H), 3,41 (d, J = 5,1Hz, 1H), 3,05 (td, J = 5,2, 1,6Hz, 1H), 1,92 – 1,64 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 422,2); |
| 92 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 10,15 (s, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 2H), 7,62 (t, J = 8,4Hz, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 4,95 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,81 – 4,77 (m, 1H), 3,78 (d, J = 5,2Hz, 1H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 3H), 1,72 (ddd, J = 10,1, 5,1, 1,8 Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 431,1);                                                                                                                                     |
| 93 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,51 – 8,47 (m, 2H), 8,47 – 8,40 (m, 1H), 7,51 – 7,04 (m, 8H), 3,52 (dd, J = 12,7, 1,8Hz, 1H), 3,25 (ddd, J = 12,6, 5,8, 2,2Hz, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,1, 9,2, 4,3Hz, 1H), 1,73 (ddd, J = 12,8, 9,2, 4,1Hz, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 435,2);                                                                                              |
| 94 |  | LCMS m/z (M+1, 367,1); RT 1,27 min. (phương pháp A)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

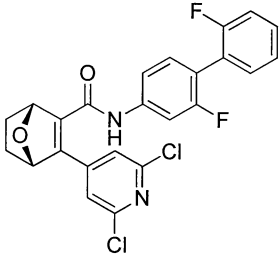
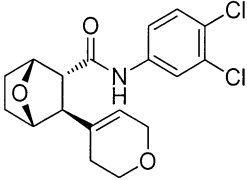
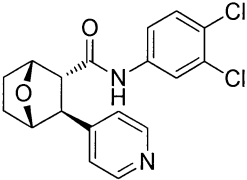
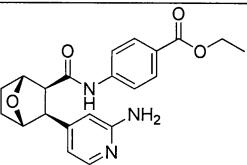
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 95 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Cloform-d) δ 7,95 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 11,7, 1,9Hz, 1H), 7,29 – 7,02 (m, 8H), 4,85 (t, J = 5,1Hz, 2H), 3,73 (dd, J = 10,7, 5,9Hz, 1H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 1,88 (td, J = 10,8, 3,2Hz, 2H), 1,67 (dq, J = 12,5, 6,8, 6,0Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 459,1);                                       |
| 96 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,47 – 8,42 (m, 2H), 7,84 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,71 – 6,96 (m, 8H), 4,79 (d, J = 4,7Hz, 1H), 4,65 (d, J = 4,9Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 11,6, 9,1, 4,1Hz, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,88 (d, J = 4,8Hz, 1H), 1,84 (td, J = 7,6, 3,9Hz, 1H), 1,72 (tt, J = 11,8, 4,6Hz, 1H), 1,26 (d, J = 4,8Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 435,2); |
| 97 |   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,11 (d, J = 5,1Hz, 1H), 7,54 (d, J = 12,4Hz, 1H), 7,43 – 7,12 (m, 7H), 5,50 (dd, J = 4,4, 0,9Hz, 1H), 5,39 – 5,37 (m, 1H), 2,14 – 1,97 (m, 2H), 1,76 (ddd, J = 10,9, 8,8, 3,0Hz, 1H), 1,56 (ddd, J = 11,8, 8,7, 3,1Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 457,0);                                                                     |
| 98 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 10,45 (s, 1H), 9,12 – 9,04 (m, 2H), 8,48 (t, J = 1,9Hz, 1H), 8,14 – 8,04 (m, 6H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,59 (t, J = 5,2Hz, 1H), 5,26 (d, J = 4,6Hz, 1H), 4,22 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,74 (td, J = 5,2, 1,6Hz, 1H), 2,58 – 2,30 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 405,1);                                   |
| 99 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Axetonitril-d <sub>3</sub> ) δ 8,55 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 4,94 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,59 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,51 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,05 (td, J = 5,2, 1,7Hz, 1H), 1,84 – 1,62 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 397,1);         |

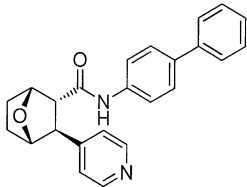
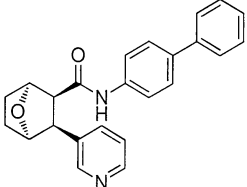
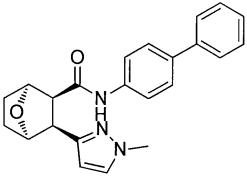
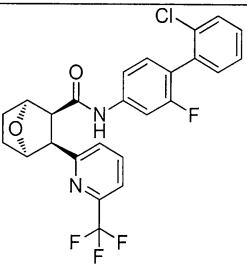
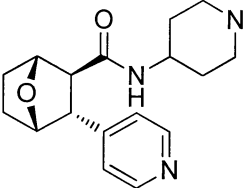
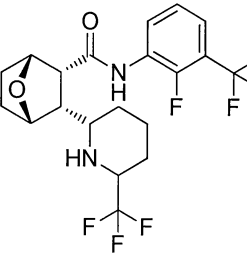
|     |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 |                                 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) δ 7,80 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 7H), 7,31 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,91 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,9Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (d, J = 4,5Hz, 1H), 3,00 (td, J = 5,2, 1,6Hz, 1H), 1,93 – 1,68 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 476,2);                                                                             |
| 101 |                                 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Axetonitril-d <sub>3</sub> ) δ 8,62 (s, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 4H), 7,34 – 7,21 (m, 2H), 5,01 (d, J = 4,5Hz, 1H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 3,40 (d, J = 9,4Hz, 1H), 3,07 (d, J = 9,4Hz, 1H), 1,84 – 1,56 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 355,2);                                                                                                                |
| 102 |                                 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,68 (d, J = 4,9Hz, 2H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,67 (td, J = 8,4, 6,3Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,3Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 12,2, 2,1Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,1Hz, 1H), 5,41 (d, J = 4,3Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,3Hz, 1H), 3,88 (d, J = 9,7Hz, 1H), 3,61 (d, J = 9,7Hz, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 2H), 2,15 – 2,03 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 425,1); |
| 103 |  <p>Đồng phân đối ảnh đơn</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 4,4, 1,6Hz, 2H), 8,01 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 4,5, 1,7Hz, 2H), 4,93 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,59 (d, J = 4,3Hz, 1H), 3,39 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,07 (td, J = 5,1, 1,5Hz, 1H), 1,80 – 1,49 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 363,1);                                            |

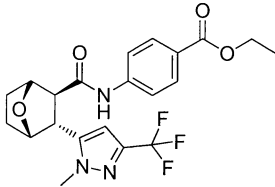
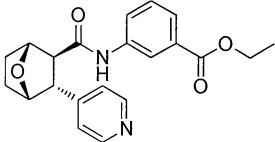
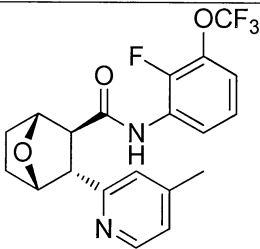
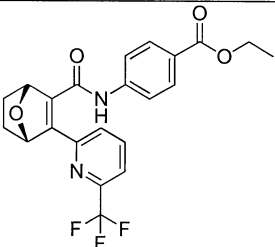
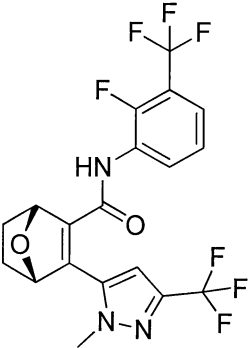
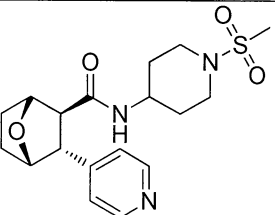
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 104 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,71 (d, J = 5,3Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,3Hz, 2H), 7,78 – 7,67 (m, 5H), 7,64 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,2Hz, 1H), 5,41 (d, J = 4,3Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,3Hz, 1H), 3,90 (d, J = 9,7Hz, 1H), 3,62 (d, J = 9,7Hz, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 2H), 2,16 – 2,03 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 405,1);                                              |
| 105 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 2H), 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,42 (d, J = 5,1Hz, 2H), 4,96 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,64 (d, J = 4,5Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,55 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,14 (td, J = 5,3, 1,6Hz, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 3H), 1,70 (dtd, J = 13,7, 5,0, 2,9Hz, 1H), 1,38 (t, J = 7,1Hz, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 367,2);                                            |
| 106 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,7Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 6H), 7,29 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 5,8, 1,5Hz, 1H), 6,58 – 6,54 (m, 1H), 5,73 – 5,36 (br s, 2H), 4,84 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,38 (d, J = 5,0Hz, 1H), 2,96 (td, J = 5,1, 1,6Hz, 1H), 1,99 – 1,65 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 420,2); |
| 107 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) δ 8,11 (s, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 5,4, 1,5Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,4Hz, 1H), 4,76 (t, J = 5,1Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,0Hz, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,29 (d, J = 5,0Hz, 1H), 2,88 (td, J = 5,2, 1,7Hz, 1H), 1,97 – 1,49 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 378,1);                                                          |

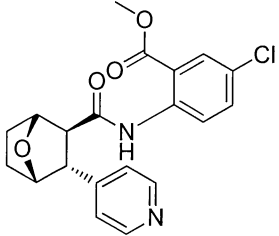
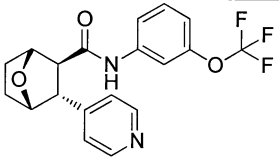
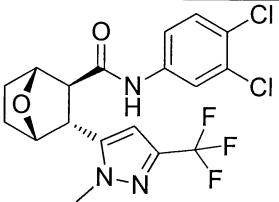
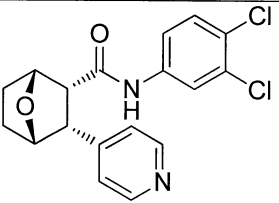
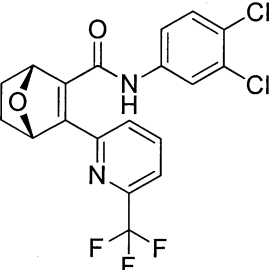
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 108 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 8,48 – 8,40 (m, 2H), 7,86 (d, $J$ = 1,9Hz, 1H), 7,45 (d, $J$ = 2,3Hz, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 4,76 (d, $J$ = 4,7Hz, 1H), 4,63 (d, $J$ = 4,8Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J$ = 11,5, 9,1, 4,1Hz, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,81 (dt, $J$ = 11,5, 4,3Hz, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,22 (d, $J$ = 4,8Hz, 1H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 375,1);        |
| 109 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 8,53 (d, $J$ = 3,1Hz, 1H), 8,40 (d, $J$ = 5,8Hz, 1H), 7,59 (d, $J$ = 11,6Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 4H), 7,24 (t, $J$ = 7,5Hz, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 5,47 (d, $J$ = 4,2Hz, 1H), 5,40 (d, $J$ = 5,4Hz, 1H), 2,05 (td, $J$ = 13,8, 11,0, 6,7Hz, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,60 (t, $J$ = 8,4Hz, 1H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 423,0); |
| 110 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, Metylen Clorua- $d_2$ ) $\delta$ 9,32 (s, 1H), 7,53 (t, $J$ = 1,8Hz, 1H), 7,50 – 7,30 (m, 6H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,04 (d, $J$ = 4,0Hz, 1H), 4,63 (d, $J$ = 4,0Hz, 1H), 3,56 (d, $J$ = 9,5Hz, 1H), 3,33 (d, $J$ = 8,8Hz, 1H), 1,94 – 1,66 (m, 4H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 420,2);                                                         |
| 111 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 10,35 (s, 1H), 8,83 – 8,73 (m, 2H), 7,99 (dt, $J$ = 12,4, 1,7Hz, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 2H), 7,75 – 7,61 (m, 3H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 5,31 (t, $J$ = 5,2Hz, 1H), 4,97 (d, $J$ = 4,6Hz, 1H), 3,92 (d, $J$ = 5,0Hz, 1H), 3,47 (td, $J$ = 5,3, 1,6Hz, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 3H), 2,07 (tdd, $J$ = 10,5, 5,1, 1,9Hz, 1H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 425,1);       |

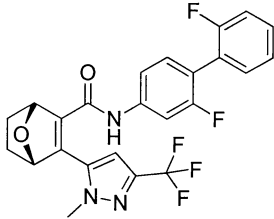
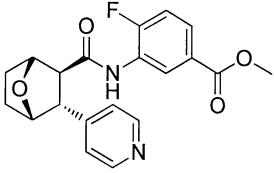
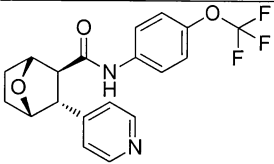
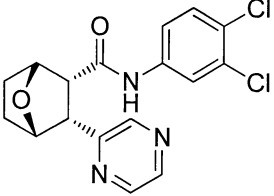
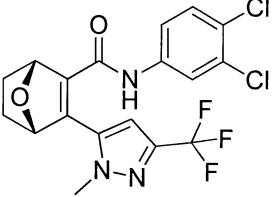
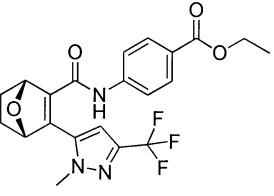
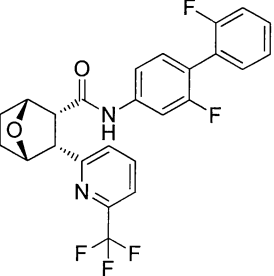
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 112 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, Cloform-d) $\delta$ 8,98 (s, 1H), 7,50 (dd, $J$ = 12,0, 2,0Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,21 – 7,06 (m, 3H), 5,01 – 4,96 (m, 1H), 4,89 – 4,85 (m, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,99 (d, $J$ = 9,8Hz, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,62 – 1,49 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+23, 395,2);                                                                                                                                                                                         |
| 113 |    | $^1\text{H}$ NMR (600MHz, MeOD) $\delta$ 8,46 – 8,41 (m, 2H), 7,59 (dd, $J$ = 12,3, 2,0Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 5H), 7,35 (t, $J$ = 8,2Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,19 (ddd, $J$ = 9,6, 8,3, 1,1Hz, 1H), 4,79 (d, $J$ = 4,7Hz, 1H), 4,66 (d, $J$ = 4,8Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J$ = 11,8, 9,1, 4,1Hz, 1H), 2,01 (ddd, $J$ = 12,8, 9,1, 4,0Hz, 1H), 1,88 (d, $J$ = 4,8Hz, 1H), 1,85 (ddd, $J$ = 11,8, 7,4, 4,5Hz, 1H), 1,77 – 1,71 (m, 1H), 1,27 (d, $J$ = 4,8Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 419,2); |
| 114 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 8,47 – 8,44 (m, 2H), 8,11 (d, $J$ = 2,2Hz, 1H), 7,88 (dd, $J$ = 8,5, 2,3Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 4H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 4,81 (d, $J$ = 4,6Hz, 1H), 4,65 (d, $J$ = 4,7Hz, 1H), 2,45 (ddd, $J$ = 11,7, 9,1, 4,1Hz, 1H), 2,01 (ddd, $J$ = 12,7, 9,2, 4,0Hz, 1H), 1,89 (d, $J$ = 4,9Hz, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 1H), 1,28 (d, $J$ = 5,0 Hz, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 442,2);                                      |
| 115 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, Metylen Clorua-d <sub>2</sub> ) $\delta$ 7,62 (s, 1H), 7,49 – 7,04 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,02 (d, $J$ = 3,4Hz, 1H), 4,62 (d, $J$ = 3,5Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 378,1);                                                                                                                                                                                                                             |

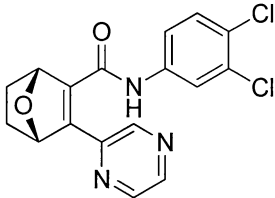
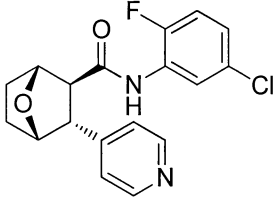
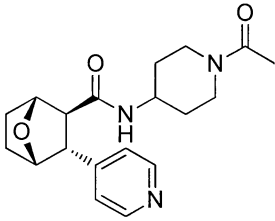
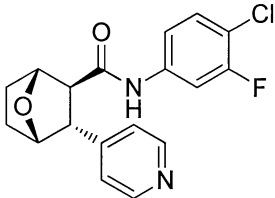
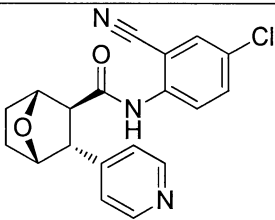
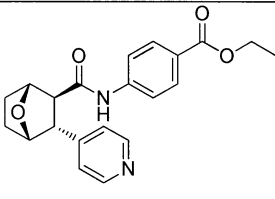
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, MeOD) $\delta$ 7,64 (d, $J$ = 12,0Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 6H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,18 (dd, $J$ = 10,3, 8,2Hz, 1H), 5,45 (d, $J$ = 3,8Hz, 1H), 5,39 – 5,37 (m, 1H), 2,08 (dq, $J$ = 9,5, 5,1, 4,0Hz, 2H), 1,71 (t, $J$ = 8,3Hz, 1H), 1,51 (dd, $J$ = 9,2, 7,7Hz, 1H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 473,0);                                                                                                              |
| 117 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, Axetonitril- $d_3$ ) $\delta$ 8,60 (s, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,45 (d, $J$ = 1,8Hz, 2H), 5,54 (tt, $J$ = 2,7, 1,3Hz, 1H), 4,76 (t, $J$ = 5,0Hz, 1H), 4,50 (d, $J$ = 5,0Hz, 1H), 4,05 (q, $J$ = 2,6, 1,8Hz, 2H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 2,92 (td, $J$ = 5,2, 1,6Hz, 1H), 2,83 (d, $J$ = 5,2Hz, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,72 (dtt, $J$ = 10,2, 7,6, 5,3Hz, 2H), 1,63 – 1,50 (m, 2H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 368,1); |
| 118 |   | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 10,35 (s, 1H), 8,48 (dd, $J$ = 4,4, 1,6Hz, 2H), 8,01 (d, $J$ = 2,4Hz, 1H), 7,57 (d, $J$ = 8,8Hz, 1H), 7,43 (dd, $J$ = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,27 (dd, $J$ = 4,5, 1,7Hz, 2H), 4,93 (t, $J$ = 5,1Hz, 1H), 4,59 (d, $J$ = 4,3Hz, 1H), 3,39 (d, $J$ = 5,0Hz, 1H), 3,07 (td, $J$ = 5,1, 1,5Hz, 1H), 1,80 – 1,49 (m, 4H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 363,1);                                                         |
| 119 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, Metylen Clorua- $d_2$ ) $\delta$ 7,87 – 7,82 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 3H), 7,10 (d, $J$ = 1,5Hz, 1H), 6,92 – 6,89 (m, 1H), 5,04 (d, $J$ = 4,2Hz, 1H), 4,62 (d, $J$ = 4,2Hz, 1H), 4,30 (q, $J$ = 7,1Hz, 2H), 3,55 (d, $J$ = 1,4Hz, 1H), 3,35 – 3,28 (m, 1H), 1,87 (td, $J$ = 5,5, 4,7, 3,1Hz, 2H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 1,34 (t, $J$ = 7,1Hz, 3H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 382,2);                                     |

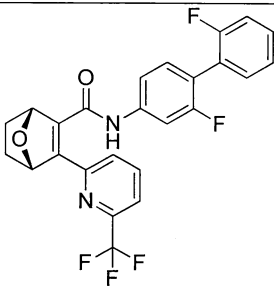
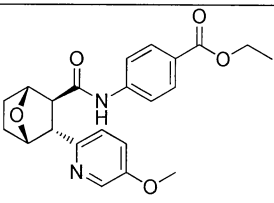
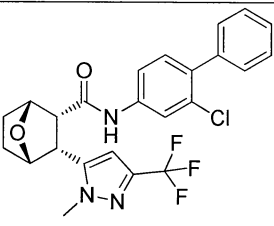
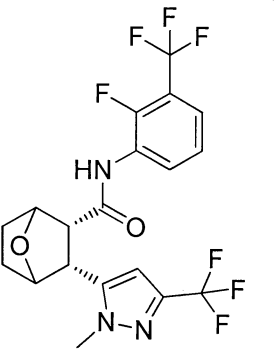
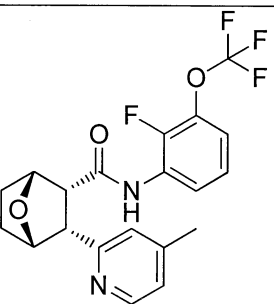
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 120 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO) $\delta$ 10,15 (s, 1H), 8,53 – 8,42 (m, 2H), 7,69 – 7,60 (m, 6H), 7,44 (dd, $J$ = 8,4, 7,0Hz, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 4,95 (t, $J$ = 5,1Hz, 1H), 4,59 (d, $J$ = 3,9Hz, 1H), 3,43 (d, $J$ = 5,0Hz, 1H), 3,10 (td, $J$ = 5,2, 1,5Hz, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 3H), 1,63 – 1,54 (m, 1H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 371,3);                                                                                                                                     |
| 121 |    | LCMS $m/z$ (M+1, 371,1);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 122 |    | LCMS $m/z$ (M+1, 374,1);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 123 |  | LCMS $m/z$ (M+1, 491,1);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 124 |  | LCMS $m/z$ (M+1, 316,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 125 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,47 (t, $J$ = 7,3, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,36 (dd, $J$ = 3,8, 10,6, 1H), 7,26 (dt, $J$ = 4,2, 10,2, 1H), 4,76 (dt, $J$ = 5,0, 16,1, 2H), 3,33 (t, $J$ = 10,1, 1H), 3,20 (d, $J$ = 6,9, 1H), 3,03 (dd, $J$ = 5,1, 10,5, 1H), 2,25 (ddd, $J$ = 6,4, 11,0, 12,2, 2H), 1,99 (ddd, $J$ = 5,1, 9,2, 12,0, 1H), 1,87 (d, $J$ = 9,7, 2H), 1,72 – 1,55 (m, 3H), 1,52 – 1,35 (m, 2H), 1,15 (d, $J$ = 11,3, 1H).<br>LCMS $m/z$ (M+1, 455,1) |

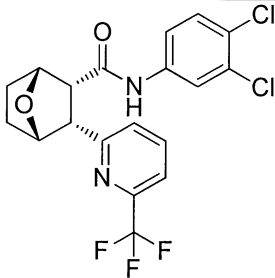
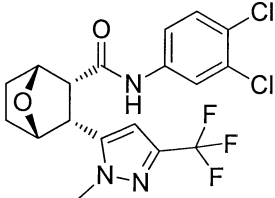
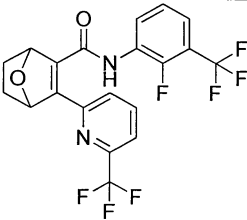
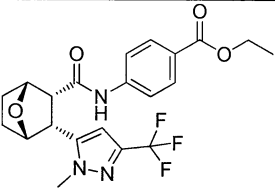
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 126 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,97 (d, J = 8,8, 2H), 7,80 – 7,63 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,93 (t, J = 4,8, 1H), 4,81 (d, J = 5,0, 1H), 4,34 (q, J = 7,1, 2H), 4,04 (t, J = 5,2, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,99 (d, J = 5,7, 1H), 1,95 – 1,72 (m, 2H), 1,64 – 1,51 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,1, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 438,1)              |
| 127 |    | LCMS m/z (M+1, 367,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 128 |    | LCMS m/z (M+1, 411,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 129 |   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11,65 (s, 1H), 8,15 – 7,95 (m, 3H), 7,82 – 7,68 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,0, 1H), 5,68 – 5,63 (m, 1H), 5,50 (dd, J = 1,1, 4,3, 1H), 4,38 (dt, J = 5,5, 7,1, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 2H), 1,75 (dd, J = 8,0, 8,8, 1H), 1,68 – 1,61 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 433,1) |
| 130 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,50 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,54 (d, J = 4,5, 1H), 5,28 (d, J = 4,0, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,24 – 2,01 (m, 2H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 1,48 (ddd, J = 3,0, 8,8, 11,9, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 450,1)                       |
| 131 |  | LCMS m/z (M+1, 380,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

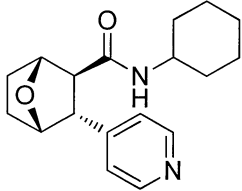
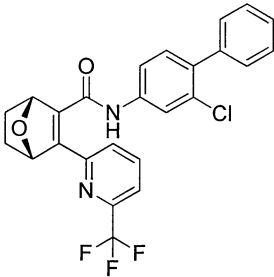
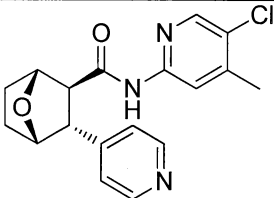
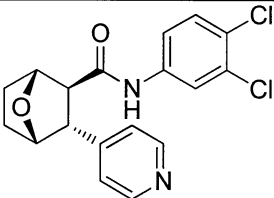
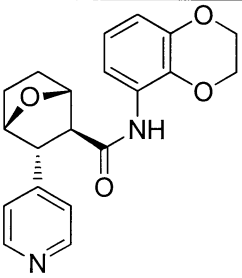
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 132 |    | LCMS m/z (M+1, 387,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 133 |    | LCMS m/z (M+1, 379,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 134 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,01 (s, 1H), 7,78 (t, J = 1,3, 1H), 7,40 (d, J = 1,4, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 5,2, 10,9, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 – 3,65 (m, 1H), 2,83 (d, J = 5,2, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 438,1)                                                       |
| 135 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,47 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,3, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 – 7,03 (m, 3H), 4,92 (t, J = 4,4, 1H), 4,86 (t, J = 4,8, 1H), 3,76 – 3,62 (m, 1H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 363,0) |
| 136 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,70 (s, 1H), 8,17 (t, J = 7,9, 1H), 8,02 – 7,90 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 0,5, 7,8, 1H), 7,60 (d, J = 8,8, 1H), 7,54 (dd, J = 2,3, 8,8, 1H), 5,71 (d, J = 3,3, 1H), 5,41 (d, J = 3,2, 1H), 2,03 – 1,85 (m, 2H), 1,60 (t, J = 8,3, 1H), 1,43 (t, J = 8,3, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 429,0)                    |

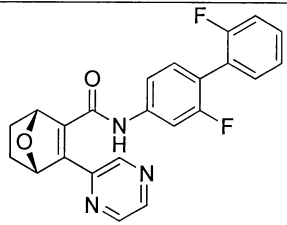
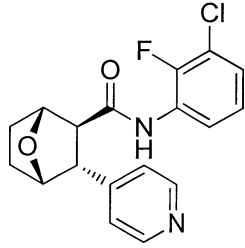
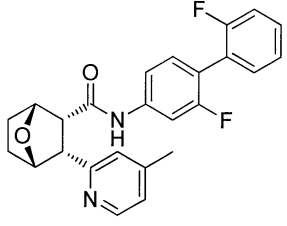
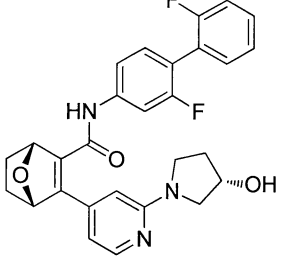
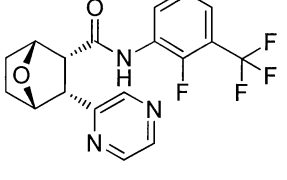
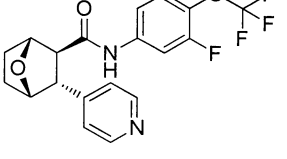
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 137 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,61 – 7,47 (m, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 3H), 7,25 – 7,11 (m, 3H), 7,00 (d, $J$ = 7,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,54 (d, $J$ = 4,2, 1H), 5,30 (d, $J$ = 4,4, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 1,53 – 1,39 (m, 1H).<br>LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 476,1) |
| 138 |    | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 371,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 139 |    | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 379,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 140 |   | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 364,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 141 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, $J$ = 8,7, 1H), 7,18 – 7,02 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,50 (d, $J$ = 3,9, 1H), 5,28 (d, $J$ = 4,4, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,22 – 2,07 (m, 2H), 1,76 – 1,61 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H).<br>LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 432,0)                             |
| 142 |  | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 436,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 143 |  | LCMS $m/z$ ( $M+1$ , 475,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

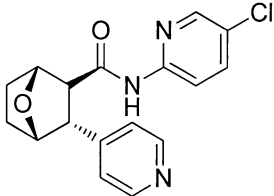
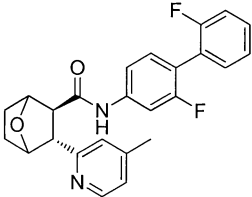
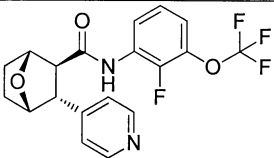
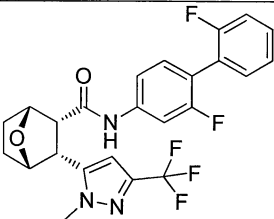
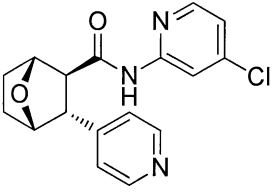
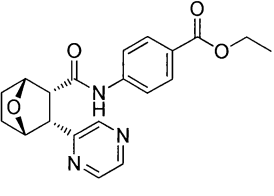
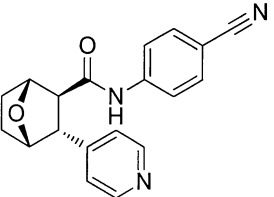
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 144 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80 (d, J = 2,3, 1H), 8,74 (d, J = 2,4, 2H), 7,94 (d, J = 2,4, 1H), 7,52 (dd, J = 2,4, 8,7, 1H), 7,42 (d, J = 8,7, 1H), 5,68 (dd, J = 1,0, 4,3, 1H), 5,65 – 5,56 (m, 1H), 2,29 – 2,07 (m, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 362,0)                                                  |
| 145 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,52 (dd, J = 1,6, 4,5, 2H), 8,46 – 8,34 (m, 1H), 7,32 (dddd, J = 0,7, 1,4, 2,0, 3,4, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 2H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 4,91 (t, J = 5,0, 1H), 4,65 (d, J = 4,9, 1H), 3,47 (d, J = 5,0, 1H), 3,02 (td, J = 1,6, 5,2, 1H), 2,00 – 1,70 (m, 4H).<br>LCMS m/z (M+1, 347,1)           |
| 146 |   | LCMS m/z (M+1, 344,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 147 |  | LCMS m/z (M+1, 347,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 148 |  | LCMS m/z (M+1, 354,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 149 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,96 (d, J = 8,8, 2H), 7,87 (dd, J = 7,2, 8,6, 3H), 7,64 (d, J = 8,7, 2H), 5,06 (t, J = 5,0, 1H), 4,66 (d, J = 4,7, 1H), 4,37 (q, J = 7,1, 2H), 3,83 (d, J = 4,6, 1H), 3,20 (t, J = 4,5, 1H), 2,04 – 1,74 (m, 4H), 1,41 (t, J = 7,1, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 367,1) |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 150 |    | LCMS m/z (M+1, 473,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 151 |    | LCMS m/z (M+1, 397,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 152 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 7,59 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,19 (m, 6H), 6,34 (s, 1H), 4,78 (dt, J=4,8, 10,0Hz, 2H), 3,61 (dd, J=4,8, 11,3Hz, 1H), 3,45 (dd, J=5,2, 11,4Hz, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,54 (dt, J=6,8, 11,6Hz, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 476,1)                     |
| 153 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 7,78 (t, J=7,2Hz, 1H), 7,42 (t, J=6,8Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,77 (dt, J=4,6, 11,8Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (dd, J=4,7, 11,6Hz, 1H), 3,55 (dd, J=4,9, 11,6Hz, 1H), 2,15 (t, J=8,6Hz, 1H), 1,84 (t, J=8,3Hz, 1H), 1,53 (dd, J=4,9, 7,9Hz, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 452,1) |
| 154 |  | LCMS m/z (M+1, 411,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 155 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,80 (t, J = 7,8, 1H), 7,51 (t, J = 9,7, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 2,3, 8,7, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 4,5, 11,3, 1H), 3,52 (dd, J = 5,1, 11,4, 1H), 2,39 (t, J = 8,6, 1H), 1,99 (t, J = 8,4, 1H), 1,78 (dd, J = 4,6, 8,0, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 431,1)                                       |
| 156 |    | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,55 (d, J = 2,3, 1H), 7,36 (d, J = 8,7, 1H), 7,13 (dd, J = 2,3, 8,7, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,95 (t, J = 4,5, 1H), 4,83 (t, J = 4,5, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 4,5, 11,3, 1H), 3,39 (dd, J = 4,9, 11,1, 1H), 2,35 (t, J = 8,9, 1H), 2,11 (t, J = 8,4, 1H), 1,92 – 1,68 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 343,0) |
| 157 |   | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 11,91 (s, 1H), 8,10 (t, J = 7,8, 2H), 7,84 – 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,0, 1H), 7,43 (dd, J = 3,8, 10,2, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 1H), 5,77 – 5,61 (m, 1H), 5,55 (dd, J = 1,5, 3,1, 1H), 2,26 – 2,08 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,62 – 1,54 (m, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 447,0)                                                    |
| 158 |  | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,89 (d, J = 8,7, 2H), 7,32 (d, J = 8,3, 2H), 7,13 (d, J = 0,6, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,28 (q, J = 7,1, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 – 3,48 (m, 1H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 2,29 (t, J = 8,9, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 438,1)                    |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 159 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,31 (dd, J = 1,5, 4,7, 2H), 7,26 (dd, J = 1,5, 4,7, 2H), 4,69 (t, J = 5,2, 1H), 4,46 (d, J = 4,7, 1H), 3,60 – 3,47 (m, 1H), 3,34 (d, J = 5,0, 1H), 2,79 (td, J = 1,6, 5,2, 1H), 1,78 – 1,59 (m, 7H), 1,57 – 1,47 (m, J = 2,6, 4,9, 8,6, 2H), 1,34 – 1,16 (m, 2H), 1,16 – 0,98 (m, J = 2,9, 11,0, 11,9, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 301,1) |
| 160 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11,70 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0, 1H), 7,89 (d, J = 2,1, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 5H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 5,76 – 5,59 (m, 1H), 5,59 – 5,44 (m, 1H), 2,28 – 2,11 (m, 2H), 1,76 (t, J = 8,4, 1H), 1,65 (d, J = 8,8, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 471,1)                                |
| 161 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,33 (d, J = 6,1, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 4,87 (t, J = 5,2, 1H), 4,52 (d, J = 4,6, 1H), 3,46 (d, J = 4,9, 1H), 3,09 (t, J = 4,5, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,80 – 1,65 (m, 3H), 1,65 – 1,50 (m, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 344,1)                                                                                  |
| 162 |  | LCMS m/z (M+1, 363,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 163 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,34 (d, J = 6,0, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 1,5, 8,0, 1H), 6,67 (t, J = 8,2, 1H), 6,56 (dd, J = 1,5, 8,3, 1H), 4,85 (d, J = 5,2, 1H), 4,51 (d, J = 4,8, 1H), 4,23 – 4,06 (m, 4H), 3,42 (d, J = 5,0, 1H), 3,13 (td, J = 1,4, 5,2, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,50 (m, 3H).<br>LCMS m/z (M+1, 353,1)                |

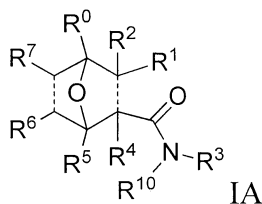
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 164 |    | LCMS m/z (M+1, 406,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 165 |    | LCMS m/z (M+1, 347,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 166 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,83 (s, 1H), 8,15 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 3H), 7,27 – 7,13 (m, 3H), 7,08 (dd, J=1,9, 8,4Hz, 1H), 6,91 (d, J=21,3Hz, 2H), 4,76 (t, J=4,5Hz, 1H), 4,69 (t, J=4,0Hz, 1H), 3,69 (dd, J=4,9, 11,6Hz, 1H), 3,38 (dd, J=4,8, 11,4Hz, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 4H), 1,80 (t, J=8,1Hz, 1H), 1,55 – 1,35 (m, 2H).<br>LCMS m/z (M+1, 421,1) |
| 167 |  | LCMS m/z (M+1, 490,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 168 |  | LCMS m/z (M+1, 382,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 169 |  | LCMS m/z (M+1, 397,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 170 |    | LCMS m/z (M+1, 330,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 171 |    | LCMS m/z (M+1, 421,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 172 |    | LCMS m/z (M+1, 397,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 173 |   | LCMS m/z (M+1, 478,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 174 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,34 (dd, J = 1,5, 4,7, 2H), 8,20 – 8,02 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 1,3, 4,8, 2H), 7,11 – 6,95 (m, 1H), 4,88 (t, J = 5,2, 1H), 4,52 (d, J = 4,6, 1H), 3,47 (d, J = 4,9, 1H), 3,11 (dd, J = 3,1, 7,0, 1H), 1,82 – 1,67 (m, 3H), 1,64 – 1,52 (m, 1H).<br>LCMS m/z (M+1, 330,1) |
| 175 |  | LCMS m/z (M+1, 368,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 176 |  | LCMS m/z (M+1, 320,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Cần hiểu rằng các ví dụ và phương án được mô tả ở đây chỉ nhằm mục đích để minh họa và rằng các biến thể hoặc sửa đổi khác của chúng sẽ được đề xuất đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và cần được bao gồm phạm vi của đơn và phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Tất cả công bố, patent, và đơn yêu cầu cấp patent đã được trích dẫn ở đây được kết hợp bằng cách tham chiếu cho tất cả các mục đích.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức IA:



hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng; trong đó:

“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^0$  được chọn từ hydro và  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ xyano, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó:

heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó:

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxyl,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl;

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 và 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó:

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó:

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, và xyano; và

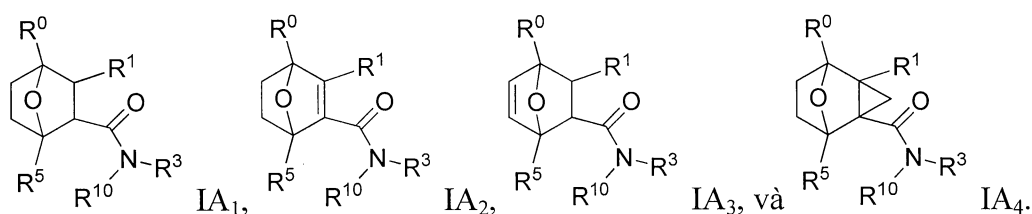
$R^2$  và  $R^4$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào;

$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng;

$R^6$  và  $R^7$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào; và

$R^{10}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ:



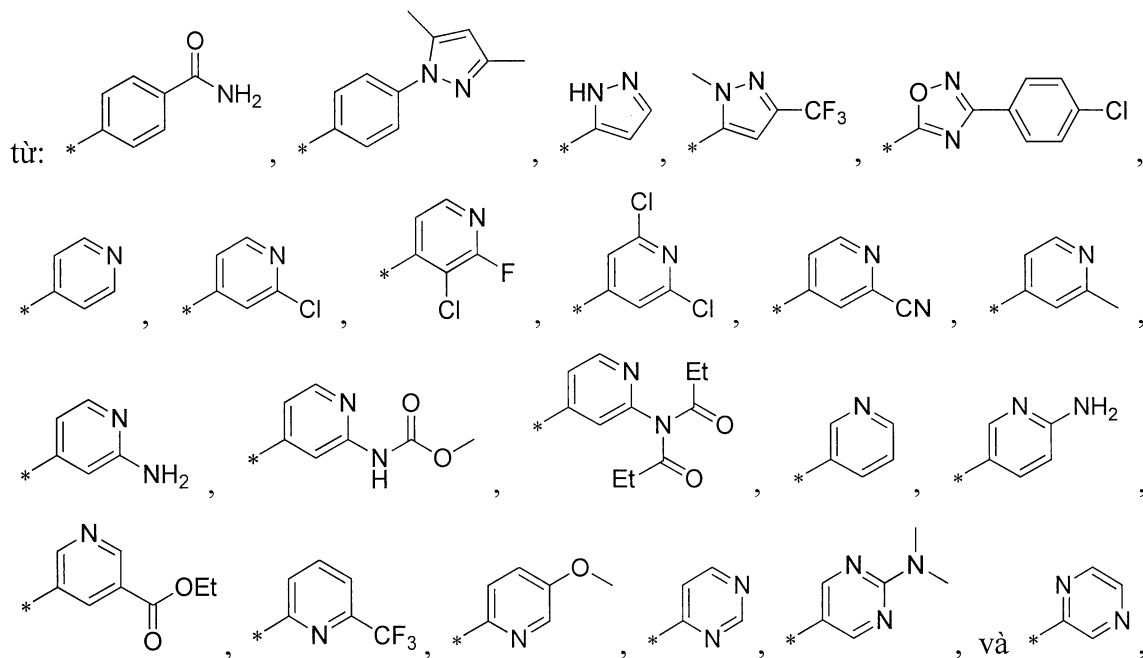
3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó  $R^1$  là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó:

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ , và  $-C(O)OR^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, halo,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó  $R^1$  được chọn

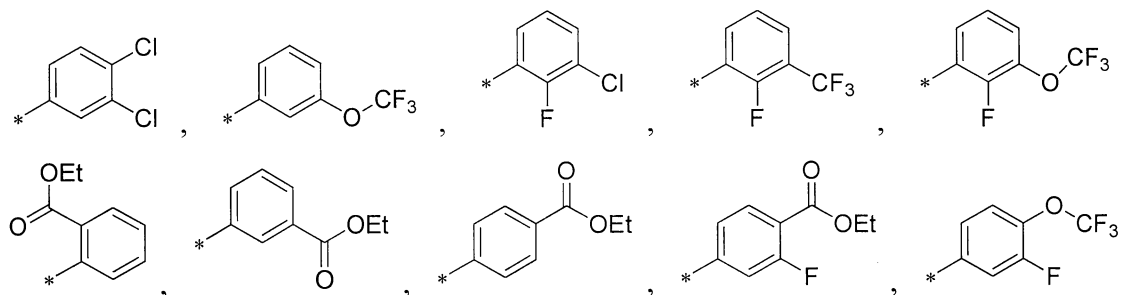


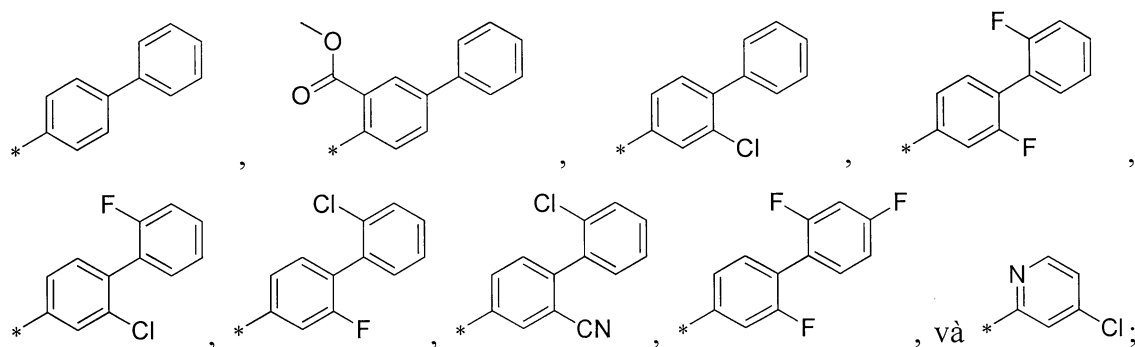
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó  $R^3$  là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

phenyl hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó  $R^{16}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo hoặc xyano.

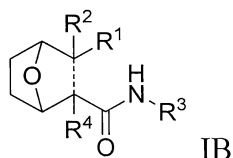
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó  $R^3$  được chọn từ:





trong đó “\*” là điểm gắn kết của  $R^3$  với N.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1B:



hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

“.....” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^1$  là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó:

phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-4}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó:

$R^{13}$  là  $C_{1-6}$ alkyl hoặc amino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ , và  $-C(O)OR^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là  $C_{1-4}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, và  $C_{1-6}$ alkyl;

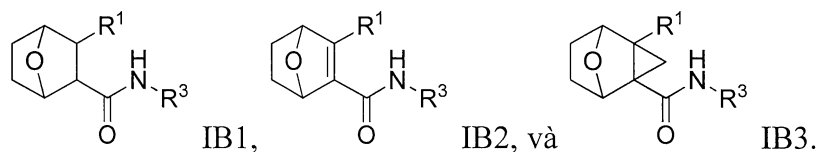
$R^3$  là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl, trong đó:

$R^{16}$  là  $C_{1-6}$ alkyl; và

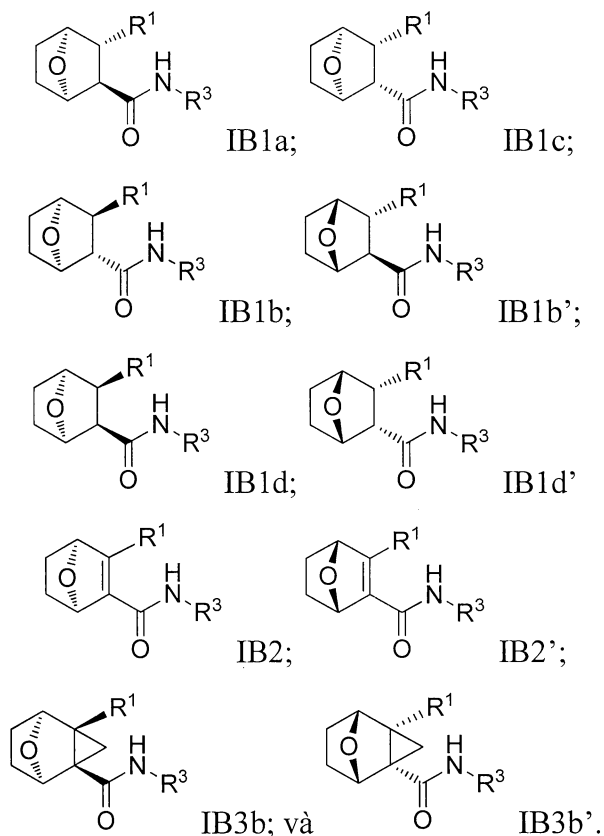
heteroxycloalkyl hoặc phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ halo và xyano;

$R^2$  và  $R^4$  độc lập là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng này, hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra liên kết, tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ:



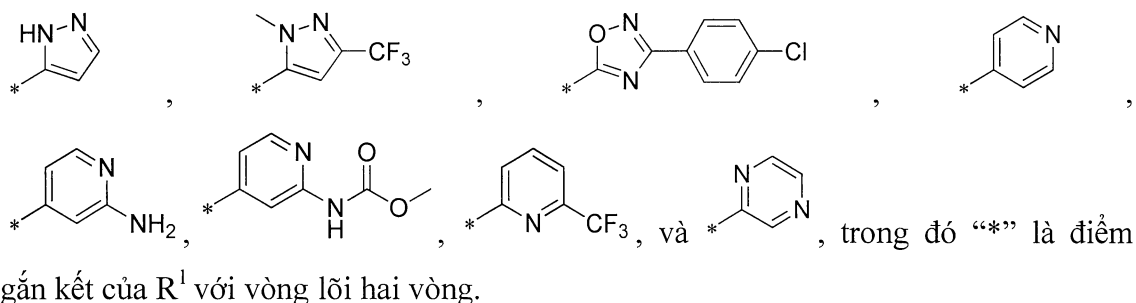
9. Hợp chất theo điểm 7 hoặc điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ các công thức:



10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó  $R^1$  là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ haloalkyl, và  $NHR^{14b}$ , trong đó  $R^{14b}$  là hydro hoặc  $C_{1-4}$ alkyl.

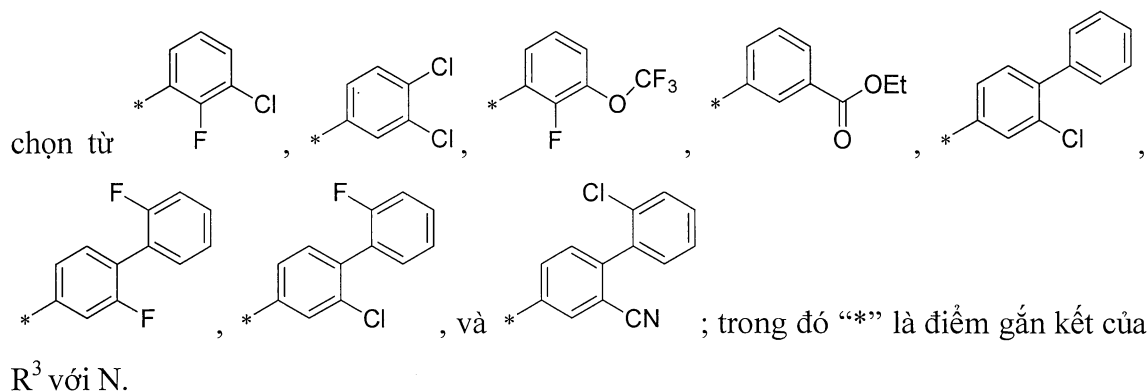
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó  $R^1$  được chọn từ pyrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl, trong đó pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl không được thế hoặc được thế bằng  $-NH_2$ ,  $-NHC(O)OCH_3$  hoặc triflometyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó  $R^1$  được chọn từ:



13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 12, trong đó  $R^3$  là phenyl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy, và phenyl,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ , trong đó  $R^{16}$  là  $C_{1-6}$ alkyl, và phần tử thế phenyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo và xyano.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 12, trong đó  $R^3$  được



15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-(ethylsulfonamido)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 etyl 2-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,2R,3R,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 metyl 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-clophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat;  
 (1S,2S,3R,4R)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-(N-propionylpropionamido)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 metyl 4-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoil)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridin-2-yl)carbamat;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-propionamidopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

ethyl 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoate;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1R,2R,3R,4S)-3-(2-fluoropyridin-4-yl)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1S,4S)-N-(2-chloro-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamide;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 methyl 5-chloro-2-((1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoate;  
 (1R,2S,3S,4S)-3-(4-carbamoylphenyl)-N-(3,4-dichlorophenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2'-chloro-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2-chloro-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamide;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(5-aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-dichlorophenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamide;  
 (1S,4S)-N-(2'-chloro-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamide;  
 (1S,4S)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamide;

(1R,2S,3R,4S)-N-(4-clo-3-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(4-carbamoylphenyl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,4R)-N-(2-phenylpyrimidin-5-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3-clo-2-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-xyanopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 etyl 2-flo-4-(3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat;  
 (1S,4S)-3-(2-clopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 etyl 5-((1S,2S,3S,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)nicotinat;  
 (1S,4S)-3-xyano-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 etyl 5-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)nicotinat;  
 (1S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;

(1S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1S,4S)-N-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 metyl 5-clo-2-((1S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,4S)-3-(2-xyanopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 etyl 2-morpholino-4-((1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2S,3S,4S)-3-(2-xyanopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-3-xyano-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,4S)-N-(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1S,4R)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(1R,2S,3S,4S)-3-(6-aminopyridin-3-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 etyl 2-flo-4-((1S,4R)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(6-acetamidopyridin-3-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 tert-butyl 4-((1S,2S,3S,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoil)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-(4'-clo-2'-xyano-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2'-clo-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,2S,3R,4R)-3-xyano-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-clo-2-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-3-(2,6-diclopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 tert-butyl 4-((1S,2S,3R,4R)-3-((3,4-diclophenyl)carbamoil)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,4-dimetyl-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-3-(3-clo-2-flopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-(2-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;  
 (1S,4S)-3-(3-clo-2-flopyridin-4-yl)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;

(1R,2R,3S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-clopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,2R,3R,4R)-3-xyano-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,2S,3R,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 etyl 4-((1R,2R,3S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;  
 (1S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(2,2',4'-triflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,4S,5S)-N-(2'-clo-2-xyano-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.02,4]octan-2-carboxamit;

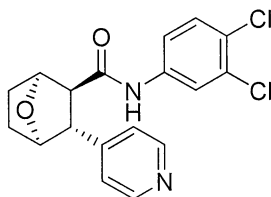
(1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-dichlorophenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-3-(2,6-dichloropyridin-4-yl)-N-(2,2'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 ethyl 4-((1R,2S,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2R,3S,4S)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,2S,3S,4R)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyridin-3-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,2S,3S,4R)-N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,2S,3S,4R)-N-(2'-chloro-2-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((2R)-6-(trifluoromethyl)piperidin-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 ethyl 4-((1S,2S,3R,4S)-3-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 ethyl 3-((1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluoromethoxy)phenyl)-3-(4-methylpyridin-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 ethyl 4-((1S,4S)-3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat;  
 (1S,4S)-N-(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1S,2S,3R,4S)-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

metyl 5-clo-2-((1S,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1S,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometoxy)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1S,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 metyl 4-flo-3-((1S,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1S,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-N-(4-(triflometoxy)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1S,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 etyl 4-((1R,4S)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(5-clo-2-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(1-axetypiperidin-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(4-clo-3-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

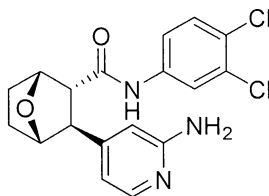
(1R,2S,3R,4S)-N-(4-clo-2-xyanophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 etyl 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 etyl 4-((1R,2S,3R,4S)-3-(5-metoxypyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-3-(4-metylpyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 etyl 4-((1R,2R,3R,4S)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-xyclohexyl-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(2-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(5-clo-4-metylpyridin-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(1R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit,  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3-clo-2-flophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(4-metylpyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(2-((S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(5-clopyridin-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(4-metylpyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(2-flo-3-(triflometoxy)phenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2R,3R,4S)-N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(4-clopyridin-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;  
 etyl 4-((1R,2R,3R,4S)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamido)benzoat; và  
 (1R,2S,3R,4S)-N-(4-xyanophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit.

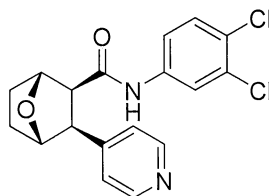
16. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



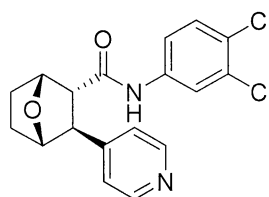
17. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



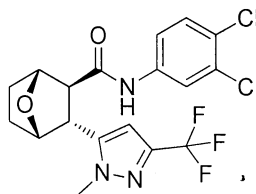
18. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



19. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



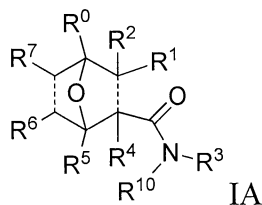
20. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, và tá dược được dụng.

22. Dược phẩm theo điểm 21, trong đó dược phẩm này còn chứa chất được chọn từ protein tương tự angiopoietin-3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010, vitamin D3, collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ, steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic.

23. Hợp chất có công thức IA:



hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng; trong đó:

“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^0$  được chọn từ hydro và  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ xyano, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó:

heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó:

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxyl,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl;

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 và 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó:

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó:

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, và xyano; và

$R^2$  và  $R^4$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào;

$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng;

$R^6$  và  $R^7$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào; và

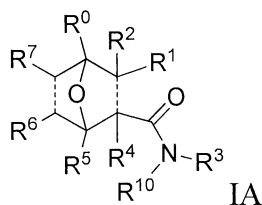
$R^{10}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

và tùy ý kết hợp với chất thứ hai, trong đó chất thứ hai này được chọn từ protein tương tự angiopoietin-3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010, vitamin D3, collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ, steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic;

để điều trị, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc tổn thương khớp ở động vật có vú cần dùng chúng.

24. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, và tá dược được dụng; và tùy ý kết hợp với chất thứ hai, trong đó chất thứ hai này được chọn từ protein tương tự angiopoietin-3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010, vitamin D3, collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ, steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic; để điều trị, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc tổn thương khớp ở động vật có vú cần dùng chúng.

25. Hợp chất có công thức IA:



hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng; trong đó:

“.....” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^0$  được chọn từ hydro và  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ xyano, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó:

heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó:

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxyl,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl;

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 và 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó:

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó:

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, và xyano; và

$R^2$  và  $R^4$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào;

$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng;

$R^6$  và  $R^7$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào; và

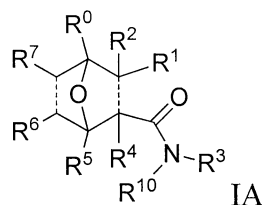
$R^{10}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

và tùy ý kết hợp với chất thứ hai, trong đó chất thứ hai này được chọn từ protein tương tự angiopoietin-3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010, vitamin D3, collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng

hóa đầu tương bơ, steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic;

để điều trị, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa viêm khớp hoặc tổn thương khớp ở động vật có vú cần dùng chúng, trong đó bệnh viêm khớp này là thoái hóa khớp, viêm khớp chấn thương, hoặc viêm khớp tự miễn.

26. Hợp chất có công thức IA:



hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng; trong đó:

“-----” là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

$R^0$  được chọn từ hydro và  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^1$  được chọn từ xyano, heteroxycloalkyl có 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 9 cạnh, trong đó:

heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-NR^{14a}R^{14b}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh; trong đó:

$R^{13}$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl, amino, và  $C_{1-6}$ alkylamino;

$R^{14a}$  và  $R^{14b}$  mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro,  $C_{1-6}$ alkyl,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)OR^{15}$ , và  $-S(O)_2R^{15}$ , trong đó  $R^{15}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và

phần tử thế heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl của  $R^1$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxyl,  $C_{1-6}$ alkyl, và  $C_{1-6}$ haloalkyl;

$R^3$  được chọn từ  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ haloalkyl, xycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, heteroxyclyl có 6 và 10 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 và 6 cạnh, trong đó

xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl của  $R^3$  không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, xyano,  $C_{1-6}$ alkyl,

$C_{1-6}$ haloalkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ haloalkoxy,  $-C(O)R^{16}$ ,  $-C(O)OR^{16}$ ,  $-S(O)_2R^{16}$ , heteroxycloalkyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó:

$R^{16}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl;

phần tử thế phenyl hoặc heteroxycloalkyl của  $R^3$  không được thế hoặc còn được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, và xyano; và

$R^2$  và  $R^4$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo ra vòng xyclopropyl ngưng tụ với vòng hai vòng; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^2$  và  $R^4$  được gắn vào;

$R^5$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl, hoặc  $R^5$  và  $R^{10}$  cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ với vòng hai vòng;

$R^6$  và  $R^7$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; hoặc  $R^6$  và  $R^7$  cùng nhau tạo liên kết tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà  $R^6$  và  $R^7$  được gắn vào; và

$R^{10}$  là hydro hoặc  $C_{1-6}$ alkyl; và tùy ý kết hợp với chất thứ hai, để cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn;

trong đó chất thứ hai nêu trên được chọn từ protein tương tự angiopoietin-3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010, vitamin D3, collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ, steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic.

27. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, và tá dược dược dụng, và tùy ý kết hợp với chất thứ hai, để cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc trung mô thành tế bào sụn; trong đó chất thứ hai nêu trên được chọn từ protein tương tự angiopoietin-3 (ANGPTL3), canxitonin cá hồi dùng qua đường miệng, SD-6010, vitamin D3, collagen hydrolyzat, FGF18, BMP7, rusalatit axetat, chất không xà phòng hóa đậu tương bơ, steroid, và chất kháng viêm không steroid (NSAID) và axit hyaluronic.