



(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)



1-0037430

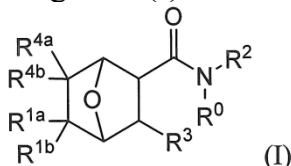
(51)¹⁹ C07D 493/08; A61P 19/02; A61K
31/4427; A61K 31/444

(13) B

- (21) 1-2020-00024 (22) 07/06/2018
(86) PCT/IB2018/054123 07/06/2018 (87) WO 2018/225009 13/12/2018
(30) 62/517,394 09/06/2017 US
(45) 27/11/2023 428 (43) 25/06/2020 387ASC
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland
(72) CHOI, Ha-Soon (KR); JIANG, Jiqing (CN); LAJINESS, James Paul; (US);
NGUYEN, Bao (US); PETRASSI, Hank Michael James (US); WANG, Zhicheng
(CN).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP ĐỂ ĐIỀU TRỊ HOẶC NGĂN NGỪA
TÔN THƯƠNG KHỚP DO CHẤN THƯƠNG KHỚP VÀ BỆNH THẤP KHỚP

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



hoặc muối dược dụng, chất hỗ biến, hoặc đồng phân lập thể của nó, trong đó các biến thể là như được xác định ở đây. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và tổ hợp chứa các hợp chất này để sử dụng trong điều trị tổn thương hoặc chấn thương khớp ở động vật có vú, để cảm ứng quá trình sản xuất sụn trong mờ hoặc để cảm ứng sự biệt hóa tế bào gốc tạo sụn thành các tế bào sụn trưởng thành.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất, dược phẩm và tổ hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa tổn thương khớp do chấn thương khớp và bệnh thấp khớp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm xương khớp (OA) là rối loạn thuộc cơ xương khớp phổ biến nhất. Hiện nay có khoảng 40 triệu người Mỹ đang bị ảnh hưởng và con số này được dự đoán là tăng đến 60 triệu trong vòng hai mươi năm tới là kết quả của sự già hóa dân số và tăng tuổi thọ trung bình, khiến nó trở thành nguyên nhân gây bệnh đứng hàng thứ tư. OA được đặc trưng bởi sự phá hủy do thoái hóa chậm của khớp bao gồm cả sụn khớp (chứa các tế bào và nền mà tạo ra sự bôi trơn và đệm cho khớp) và xương dưới sụn nằm dưới sụn khớp. OA có thể được coi là hậu quả của các yếu tố nguyên nhân khác nhau. Ví dụ, nó có thể được gây ra bởi căng thẳng cơ chế sinh học bất thường hoặc sự bất thường do di truyền hoặc mắc phải của sụn khớp hoặc xương. Các trị liệu OA gần đây bao gồm giảm đau bằng NSAID đường uống hoặc các chất ức chế cyclooxygenaza 2 (COX-2), tiêm trong khớp (IA) bằng các chất như corticosteroid và hyaluronan, và các phương pháp phẫu thuật.

Tổn thương khớp, ví dụ, chấn thương khớp cấp tính, như rách sụn chêm hoặc dây chằng, hoặc gãy trong khớp có thể cũng dẫn đến viêm khớp, ví dụ, viêm khớp sau chấn thương. Vì sụn khớp có khả năng sửa chữa giới hạn, thậm chí tổn thương nhỏ không phát hiện được có thể thường trở nên xấu đi theo thời gian và dẫn đến OA. Các phương pháp điều trị gần đây đối với chấn thương khớp có thể bao gồm phẫu thuật và các phương pháp xâm lấn khác tập trung vào việc tái tạo các khớp bị tổn thương cũng như điều trị bằng các chất để giảm đau và viêm.

Các tế bào gốc trung mô (MSC) có mặt ở sụn khớp người lớn và dựa vào sự phân tách có thể được lập trình in vitro để trải qua quá trình biệt hóa thành các tế bào sụn và các dòng giống tế bào trung mô khác, và có thể được sử dụng để tái tạo sụn. Một phần, quy trình này được điều hòa bằng các yếu tố sinh trưởng (TGF β , BMP), các điều kiện huyết thanh và sự tiếp xúc tế bào-tế bào.

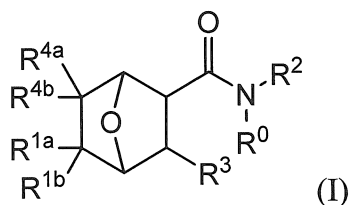
Công bố đơn quốc tế số WO2011/008773 mô tả các chế phẩm peptit và sử dụng các chế phẩm này để điều trị hoặc ngăn ngừa viêm khớp và chấn thương khớp và để cảm ứng sự biệt hóa của các tế bào trung mô thành các tế bào sụn. Ngoài ra, công bố đơn quốc tế số WO2012/129562 mô tả các hợp chất phân tử nhỏ, các chế phẩm và sử dụng các chế phẩm này để cải thiện bệnh viêm khớp và chấn thương khớp và để cảm ứng sự biệt hóa các tế bào trung mô thành các tế bào sụn.

Mặc dù các kỹ thuật phẫu thuật, và công nghệ tái tạo đã tạo ra sự tiến triển nào đó ở sự phục hồi sụn, làm chậm quá trình thoái hóa, và cải thiện sửa chữa sự tổn thương khớp, vẫn đang tồn tại nhu cầu cải thiện chế phẩm và phương pháp tái tạo sụn hiệu quả, điều trị tổn thương khớp và cải thiện hoặc ngăn ngừa OA.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa tổn thương khớp do chấn thương khớp và bệnh thấp khớp gây ra.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng, hoặc đồng phân lập thể của nó;



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

R^2 là phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi loại có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó R^2 không được thế hoặc được thế;

R^3 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó R^3 không được thế hoặc được thế;

R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , và R^{4b} mỗi loại độc lập là hydro, halo, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, $-NR^7R^8$ hoặc $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; hoặc trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} cùng với một trong số R^{4a} và R^{4b} tạo thành xyclopropyl với hai nguyên tử cacbon mà R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} và R^{4b} này gắn vào tương ứng;

R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} và R^{11} mỗi loại độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^8 là hydro, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó C_{3-7} xycloalkyl hoặc heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh này của R^8 không được thế hoặc được thế;

theo cách khác, R^5 và R^6 hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào trong $-NR^5R^6$ hoặc $-NR^7R^8$ tương ứng tạo thành heteroxyclyl có 5 hoặc 6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

miễn là R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , và R^{4b} tất cả không thể là hydro; và

còn miễn là khi R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , hoặc R^{4b} là C_{1-6} alkyl, thì nhóm thế còn lại trên cùng nguyên tử vòng cacbon không phải là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức phụ của nó, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp, cụ thể là được phẩm kết hợp, bao gồm lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức phụ của nó, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; và một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu, có thể được sử dụng để điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa sự tổn thương khớp hoặc chấn thương khớp cấp tính, như bệnh viêm khớp (bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp do chấn thương, bệnh viêm khớp dạng thấp toàn thân) hoặc bệnh thoái hóa đĩa đệm. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu, có thể được sử dụng để cảm ứng sự sản xuất sụn trong mờ hoặc để cảm ứng sự biệt hóa của các tế bào gốc tạo sụn thành các tế bào sụn trưởng thành các tế bào sụn trưởng thành tạo ra chất nền ngoại bào sụn trong mờ.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "các hợp chất theo sáng chế" dùng để chỉ các hợp chất có công thức (I) và công thức phụ của nó (ví dụ, công thức (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), (1F), (1G), (1H), (1I), (1J), (1K), (1L), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (2I), (2J), (2K), (2L)), và các muối của nó, cũng như tất cả các đồng phân lập thể (bao gồm các đồng phân không đối quang và các đồng phân đối quang), đồng

phân quay, chất hồ biến và các hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm những sự thể đoteri), cũng như các gốc được tạo thành vốn có.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất mới mà kích thích quá trình sản xuất sụn trong mờ trong các khớp bị tổn thương.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất và chế phẩm mới để sửa chữa sụn. Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm và phương pháp điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện bệnh viêm khớp hoặc chấn thương khớp bằng cách sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế vào trong khớp, mô sụn hoặc mô gần sụn, hoặc toàn thân. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất chế phẩm và phương pháp cảm ứng sự biệt hóa của tế bào gốc tạo sụn thành các tế bào sụn trong mờ bình thường.

Các định nghĩa

Nhằm các mục đích để giải thích bản mô tả này, các định nghĩa sau đây sẽ được áp dụng và khi thích hợp, các thuật ngữ được sử dụng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm cả dạng số nhiều và ngược lại.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C₁₋₆alkoxy" dùng để chỉ gốc có công thức -OR_a trong đó R_a là gốc C₁₋₆alkyl như được xác định chung trên đây. Ví dụ về C₁₋₆alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy, và hexoxy. Phần alkyl của alkoxy có thể tùy ý được thế, và các nhóm thế này bao gồm các nhóm thế được mô tả cho nhóm alkyl dưới đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C₁₋₆ alkyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh gồm duy nhất các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa sự chưa no, có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn với phần còn lại của phân tử này bằng liên kết đơn. Thuật ngữ "C₁₋₄alkyl" cần được hiểu theo đó. Các ví dụ về C₁₋₆alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl và 1,1-dimetyletyl (*t*-butyl). Các nhóm thế điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở halo, hydroxyl, alkoxy, xyano, amino, axyl, aryl, arylalkyl, và xycloalkyl, hoặc dị dạng của một trong số các nhóm này, và mỗi loại trong số chúng có thể được thế bằng các nhóm thế mà thích hợp cho nhóm cụ thể.

"Amino", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc $-NH_2$. Khi amino được mô tả là "được thế" hoặc "tùy ý được thế", thuật ngữ này bao gồm $NR'R''$ trong đó mỗi R' và R'' độc lập là H, hoặc là nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, axyl, aryl, aryl, xycloalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc dị dạng của một trong số các nhóm này, và mỗi loại trong số alkyl, alkenyl, alkynyl, axyl, aryl, arylalkyl hoặc các nhóm hoặc các dị dạng của một trong số các nhóm này, mỗi loại trong số chúng tùy ý được thế bằng các nhóm thế được mô tả ở đây là thích hợp cho nhóm tương ứng. Trừ khi được chỉ ra là khác, các hợp chất theo sáng chế chứa gốc amino có thể bao gồm các dẫn xuất được bảo vệ của nó. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho gốc amino bao gồm axetyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và loại tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "amino C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ gốc C_{1-6} alkyl như được xác định trên đây, trong đó một trong số các nguyên tử hydro của nhóm C_{1-6} alkyl được thay thế bằng nhóm amino bậc một. Các ví dụ đại diện về amino C_{1-6} alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, amino-metyl, 2-amino-etyl, 2-amino-propyl, 3-amino-propyl, 3-amino-pentyl và 5-amino-pentyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " C_{1-4} alkylamino" dùng để chỉ gốc có công thức $-NH-R_a$ trong đó R_a là gốc C_{1-4} alkyl như được xác định trên đây.

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

"Aryl", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ cụm vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng chứa 6-14 nguyên tử vòng trong đó tất cả các nguyên tử vòng này là nguyên tử cacbon. Thông thường, aryl là hệ vòng thơm đơn vòng có 6 cạnh (nguyên tử vòng), vòng đôi có từ 10 đến 12 cạnh hoặc vòng ba dung hợp có 14 cạnh. Các aryl có từ sáu đến mười bốn cạnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phenyl, biphenyl, naphtyl, azulenyl, và anthraxenyl. Aryl có thể không được thế hoặc được thế bởi 1-5 (như một, hoặc hai, hoặc ba) nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, thiol, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, thio C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyloxy, C_{1-4} alkynyloxy, halogen, C_{1-4} alkylcarbonyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, amino, C_{1-4}

alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₄alkylaminocarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonylamino, C₁₋₄alkylcarbonyl(C₁₋₄alkyl)amino, sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, C₁₋₄alkylaminosulfonyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm thế nêu trên có thể còn được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm halogen, alkyl, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkoxy. Khi "aryl" được hiện diện cùng với gốc khác như "arylalkyl", "aryloxyalkyl", "aryloxycarbonyl", "aryloxy-carbonylalkyl", phần aryl này sẽ có cùng ý nghĩa như được mô tả trong phần định nghĩa về "aryl" nêu trên. "Vòng đôi" hoặc "bixyclyl", được sử dụng ở đây, dùng để chỉ cụm vòng có hai vòng trong đó hai vòng này được dung hợp cùng nhau, được liên kết bởi liên kết đơn hoặc được liên kết bằng hai nguyên tử bắc cầu. Các vòng này có thể là carboxyclyl, heteroxyclyl, hoặc hỗn hợp của nó.

"Vòng bắc cầu", như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hệ vòng đa vòng trong đó hai nguyên tử vòng mà chung cho hai vòng không được liên kết trực tiếp với nhau. Một hoặc nhiều vòng của hệ vòng này có thể cũng bao gồm các nguyên tử khác loại là các nguyên tử vòng. Các ví dụ không loại trừ về các vòng bắc cầu bao gồm norbornanyl, oxabixyclo[2.2.1]heptanyl, azabixyclo[2.2.1]heptanyl, adamantanyl, và loại tương tự.

"Xycloalkyl", như được sử dụng ở đây, nghĩa là gốc bao gồm hệ vòng hydrocarbon không thơm, đơn vòng no, vòng đôi, ba vòng, được dung hợp, được bắc cầu hoặc đa vòng spiro có từ 3 đến 14 cạnh trong đó tất cả các cạnh vòng này là nguyên tử cacbon. Xycloalkyl đơn vòng làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, xyclooctanyl, và loại tương tự. Các xycloalkyl vòng đôi làm ví dụ bao gồm bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[3.2.1]octanyl, bornyl, norbornanyl, decahydronaphtyl, 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 bởi một, hoặc hai, hoặc ba, hoặc nhóm thế hoặc nhiều hơn độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, thiol, xyano, nitro, oxo, alkylimino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkenyl, C₁₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄thioalkyl, C₁₋₄alkenyloxy, C₁₋₄alkynyloxy, halogen, C₁₋₄alkylcarbonyl, carboxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, amino, C₁₋₄alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₄alkylaminocarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonylamino, C₁₋₄alkylcarbonyl(C₁₋₄alkyl)amino, sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, C₁₋₄alkylaminosulfonyl trong đó mỗi nhóm hydrocarbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl,

alkenyl, alkynyl, alkoxy) có thể còn được thế bởi một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn tại mỗi lần xuất hiện từ nhóm halogen, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkoxy.

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

"EC₅₀", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nồng độ mol của chất điều biến mà tạo ra 50% hiệu quả.

"IC₅₀", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nồng độ mol của chất ức chế hoặc chất điều biến mà tạo ra 50% tác dụng ức chế.

"Vòng dung hợp", như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ cụm đa vòng trong đó các vòng bao gồm vòng được liên kết sao cho các nguyên tử vòng mà là chung cho cả hai vòng được liên kết trực tiếp với nhau. Cụm vòng dung hợp có thể là no, no một phần, thơm, carboxyclic, heteroxyclic, và dạng tương tự. Ví dụ không loại trừ về các vòng dung hợp thông thường bao gồm decalin, naphtalen, anthraxen, phenanthren, indol, benzofuran, purin, quinolin, và dạng tương tự.

"Halo" hoặc "halogen", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ flo, clo, brom, và iot.

"C₁₋₆alkyl được thế bởi halo", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc C₁₋₆alkyl như được xác định trên đây, được thế bởi một hoặc nhiều gốc halo như được xác định trên đây. Các ví dụ về C₁₋₆alkyl được thế bởi halo bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,3-dibromopropan-2-yl, 3-bromo-2-flopropyl và 1,4,4-triflobutan-2-yl.

"Heteroaryl", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc vòng đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà bao gồm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại riêng rẽ được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Gốc heteroaryl có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, furyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidyl hoặc pyridyl. Heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế với một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxyl, thiol, xyano, nitro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkenyl, C₁₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, thioC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkenyloxy, C₁₋₄alkynyloxy, halogen, C₁₋₄alkylcarbonyl, carboxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, amino, C₁₋₄alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₄alkylaminocarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonylamino, C₁₋₄alkylcarbonyl(C₁₋

alkyl)amino, sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, C₁₋₄alkylaminosulfonyl trong đó mỗi nhóm hydrocarbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) có thể còn được thế bởi một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ mỗi sự xuất hiện từ các nhóm halogen, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkoxy. Khi heteroaryl được hiện diện cùng với gốc khác như "heteroaryloxy", "heteroaryloxyalkyl", "heteroaryloxycarbonyl", phần heteroaryl này sẽ có cùng ý nghĩa như được mô tả trong phần định nghĩa về "heteroaryl" nêu trên.

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

"Heteroxycycl" hoặc "dị vòng", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc vòng đơn vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh ổn định mà bao gồm 1, 2, hoặc 3, nguyên tử khác loại riêng rẽ được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Gốc heteroxycycl này có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Các ví dụ về heteroxycycl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, azetidiny, oxetanyl, pyrrolinyl, pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, piperidyl, piperazinyl, tetrahydropyran, morpholinyl hoặc perhydroazepinyl." Heteroxycycl có thể không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế (như một, hoặc hai, hoặc ba) mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydroxyl, thiol, xyano, nitro, oxo, alkylimino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkenyl, C₁₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄thioalkyl, C₁₋₄alkenyloxy, C₁₋₄alkynyloxy, halogen, C₁₋₄alkylcarbonyl, carboxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, amino, C₁₋₄alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₄alkylaminocarbonyl, C₁₋₄alkylcarbonylamino, C₁₋₄alkylcarbonyl(C₁₋₄alkyl)amino, sulfonyl, sulfamoyl, alkylsulfamoyl, C₁₋₄alkylaminosulfonyl trong đó mỗi nhóm hydrocarbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) có thể còn được thế bởi một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn tại mỗi sự xuất hiện từ các nhóm halogen, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkoxy.

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

"Các dẫn xuất được bảo vệ", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các dẫn xuất của các chất ức chế trong đó vị trí hoặc các vị trí phản ứng được phong bế bằng các nhóm bảo vệ. Các dẫn xuất được bảo vệ là hữu dụng trong việc bào chế các chất ức chế hoặc tự chúng có thể hoạt động dưới dạng chất ức chế. Các ví dụ về nhóm được bảo vệ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axetyl, tetrahydropyran, metoxymetyl ete, β-

metoxyetoxymetyl ete, *p*-metoxybenzyl, methylthiometyl ete, pivaloyl, silyl ete, carbobenzyloxy, benzyl, *tert*-butoxycarbonyl, *p*-metoxyphenyl, 9-florenylmetyloxycarbonyl, axetal, ketal, axylal, dithian, metyleste, benzyl este, *tert*-butyl este, và silyl este. Danh sách toàn diện về các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được tìm thấy trong T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tái bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Không được thế hoặc được thế" hoặc "tùy ý được thế", như được sử dụng ở đây, để chỉ nhóm thế được liên kết trên diềm sẵn có của nhóm hoặc gốc được nêu tên. "Không được thế" như được sử dụng ở đây để chỉ nhóm hoặc gốc được nêu trên sẽ không có thêm các nhóm thế không phải hydro. "Được thế" hoặc "tùy ý được thế" như được sử dụng ở đây để chỉ là ít nhất một trong số các nguyên tử hydro sẵn có của nhóm hoặc gốc được nêu tên đã (hoặc có thể) được thay thế bởi nhóm thế không phải hydro. Trừ khi được chỉ ra cụ thể là khác, các ví dụ về các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, halo, nitro, xyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, C₁₋₆alkoxy, aryloxy có từ 6 đến 10 cạnh, heteroaryloxy có từ 5 đến 10 cạnh, carbonyl, oxycarbonyl, aminocarbonyl, amino, C₁₋₆alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, carbonylC₁₋₆alkyl, thiocarbonylC₁₋₁₀alkyl, sulfonylC₁₋₆alkyl, sulfinylC₁₋₆alkyl, C₁₋₁₀azaalkyl, iminoC₁₋₆alkyl, xycloalkylC₁₋₆alkyl có từ 3 đến 12 cạnh, heteroxycloalkylC₁₋₆alkyl có từ 4 đến 15 cạnh, arylC₁₋₆alkyl có từ 6 đến 10 cạnh, heteroarylC₁₋₆alkyl có từ 5 đến 10 cạnh, bixycloarylC₁₋₆alkyl có từ 10 đến 12 cạnh, heterobixycloarylC₁₋₆alkyl có từ 9 đến 12 cạnh, xycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 12 cạnh, bixycloalkyl có từ 9 đến 12 cạnh, heterobixycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh, aryl có từ 6 đến 12 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh,

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

Định nghĩa bất kỳ ở đây có thể được sử dụng kết hợp với định nghĩa khác bất kỳ để mô tả nhóm cấu trúc đa hợp. Để thuận tiện, yếu tố kéo dài của định nghĩa bất kỳ như

vậy tức là gắn với gốc ban đầu. Ví dụ, nhóm đa hợp alkoxyalkyl có mặt nhóm alkoxy được gắn với phân tử gốc qua nhóm alkyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "các tế bào sụn" dùng để chỉ các tế bào sụn đã biệt hóa. Các tế bào sụn tạo ra và duy trì nền sụn mà tạo thành từ collagen và proteoglycan. Các tế bào sụn thu được từ sự biệt hóa các tế bào gốc tạo sụn (CPC). Sự biệt hóa là quá trình loại tế bào chuyên hóa được tạo thành từ loại tế bào ít chuyên hóa, ví dụ, tế bào sụn từ tế bào gốc tạo sụn (CPC).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất biệt hóa tế bào sụn" dùng để chỉ chất mà cảm ứng các tế bào tạo sụn biệt hóa thành tế bào sụn trưởng thành, mà sau đó tổng hợp nền ngoài tế bào sụn (ECM).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ động vật linh trưởng (ví dụ, người, nam giới hoặc nữ giới), chó, thỏ, chuột lang, lợn, chuột cống và chuột đồng. Theo các phương án nhất định, đối tượng là động vật linh trưởng. Theo phương án khác nữa, đối tượng là người.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ức chế", "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" dùng để chỉ sự giảm đi hoặc sự kìm hãm của tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh nhất định, hoặc sự giảm đáng kể của hoạt tính cơ sở của hoạt tính hoặc quy trình sinh học.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" của bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng để chỉ việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc làm ngừng sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất là một trong các triệu chứng lâm sàng của chúng); hoặc việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất là một tham số vật lý hoặc chất chỉ thị sinh học liên quan đến bệnh hoặc rối loạn, bao gồm tham số vật lý hoặc chất chỉ thị sinh học mà có thể không nhận thấy rõ đối với bệnh nhân.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ngăn ngừa", "việc ngăn ngừa" hoặc "sự ngăn ngừa" của bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng để chỉ việc điều trị dự phòng của bệnh hoặc rối loạn; hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như dùng trong bản mô tả này, đối tượng "cần" điều trị nếu đối tượng này hưởng lợi về mặt sinh học, về mặt y học hoặc về chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học của đối tượng, ví dụ như, làm giảm hoặc ức chế enzym hoặc hoạt tính protein, hoặc cải thiện các triệu chứng, làm thuyên giảm tình trạng bệnh, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v.. Theo một phương án không làm giới hạn sáng chế, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho đối tượng, hữu hiệu để (1) ít nhất là làm thuyên giảm, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện tổn thương khớp do chấn thương khớp và viêm khớp gây ra. Theo phương án không làm giới hạn sáng chế khác, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho tế bào, hoặc mô, hoặc nguyên liệu sinh học không phải tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả để cải thiện sự tạo sụn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị", "sự điều trị" cộng với "cải thiện" và "việc cải thiện" để chỉ dấu hiệu thành công bất kỳ trong điều trị hoặc cải thiện thương tổn, bệnh lý, tình trạng, hoặc triệu chứng (ví dụ, chứng đau), bao gồm tham số khách quan hoặc chủ quan như sự dịu đi; sự thuyên giảm; giảm bớt các triệu chứng hoặc làm cho triệu chứng, thương tổn, bệnh lý hoặc tình trạng này chống chịu được nhiều hơn cho bệnh nhân; làm giảm tần suất hoặc khoảng thời gian của triệu chứng hoặc tình trạng; hoặc, ở một số tình huống, ngăn ngừa sự khởi phát triệu chứng hoặc tình trạng. Việc điều trị hoặc cải thiện triệu chứng có thể được dựa trên tham số khách quan hoặc chủ quan; bao gồm, ví dụ, kết quả kiểm tra thể chất.

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

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược phẩm" dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với ít nhất là một chất mang dược dụng, ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" dùng để chỉ chất hữu dụng trong việc điều chế hoặc sử dụng dược phẩm và bao gồm, ví dụ như, chất pha loãng, dung môi, môi trường phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất đẳng trương, chất đệm, chất nhũ tương hóa, chất làm chậm hấp thụ, muối, chất làm ổn định thuốc, chất gắn kết, tá dược, chất làm phân tán, chất làm trơn, chất làm ẩm, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, thuốc nhuộm thích hợp, và tổ hợp của chúng, như

đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, ví dụ, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ chỉ số ít và các thuật ngữ tương tự dùng trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao hàm cả nghĩa số ít và nghĩa số nhiều trừ khi được chỉ ra là có nghĩa khác trong bản mô tả này hoặc mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh.

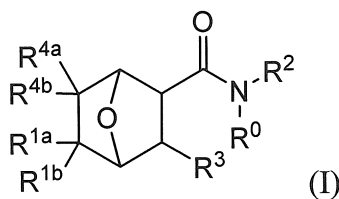
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm và phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tổn thương khớp do chấn thương khớp và bệnh thấp khớp gây ra.

Các phương án khác nhau được liệt kê của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Các dấu hiệu được xác định trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu xác định khác để tạo ra các phương án khác nữa của sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó, như được mô tả trên đây.

Phương án 1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó;



trong đó R⁰ là hydro hoặc C₁₋₆alkyl;

R² là phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi loại có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó R² không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl được thế bởi halo, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxy được thế bởi halo, xyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, phenyl không được thế hoặc được thế bởi halo;

R³ là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó R³ không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl được thế bởi halo, C₁₋₆alkoxy hoặc -NR⁵R⁶;

R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, và R^{4b} mỗi loại độc lập là hydro, halo, hydroxyl, C₁₋₆alkoxy,

C_{1-6} alkyl, $-NR^7R^8$ hoặc $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; hoặc trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} cùng với một trong số R^{4a} và R^{4b} tạo thành cyclopropyl với hai nguyên tử cacbon mà R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} và R^{4b} này gắn vào tương ứng;

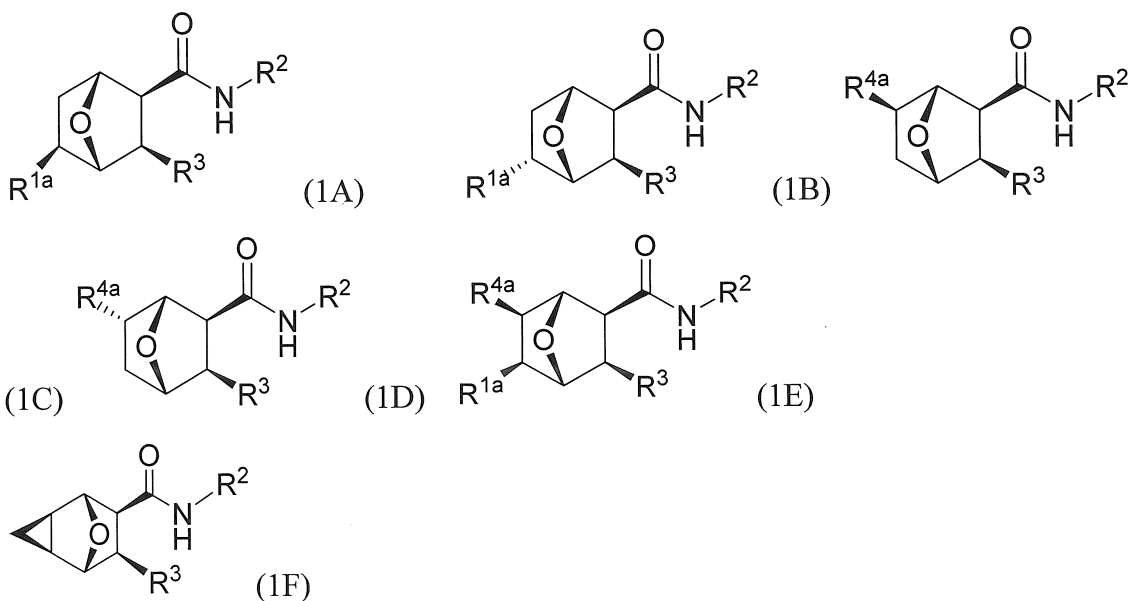
R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} và R^{11} mỗi loại độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

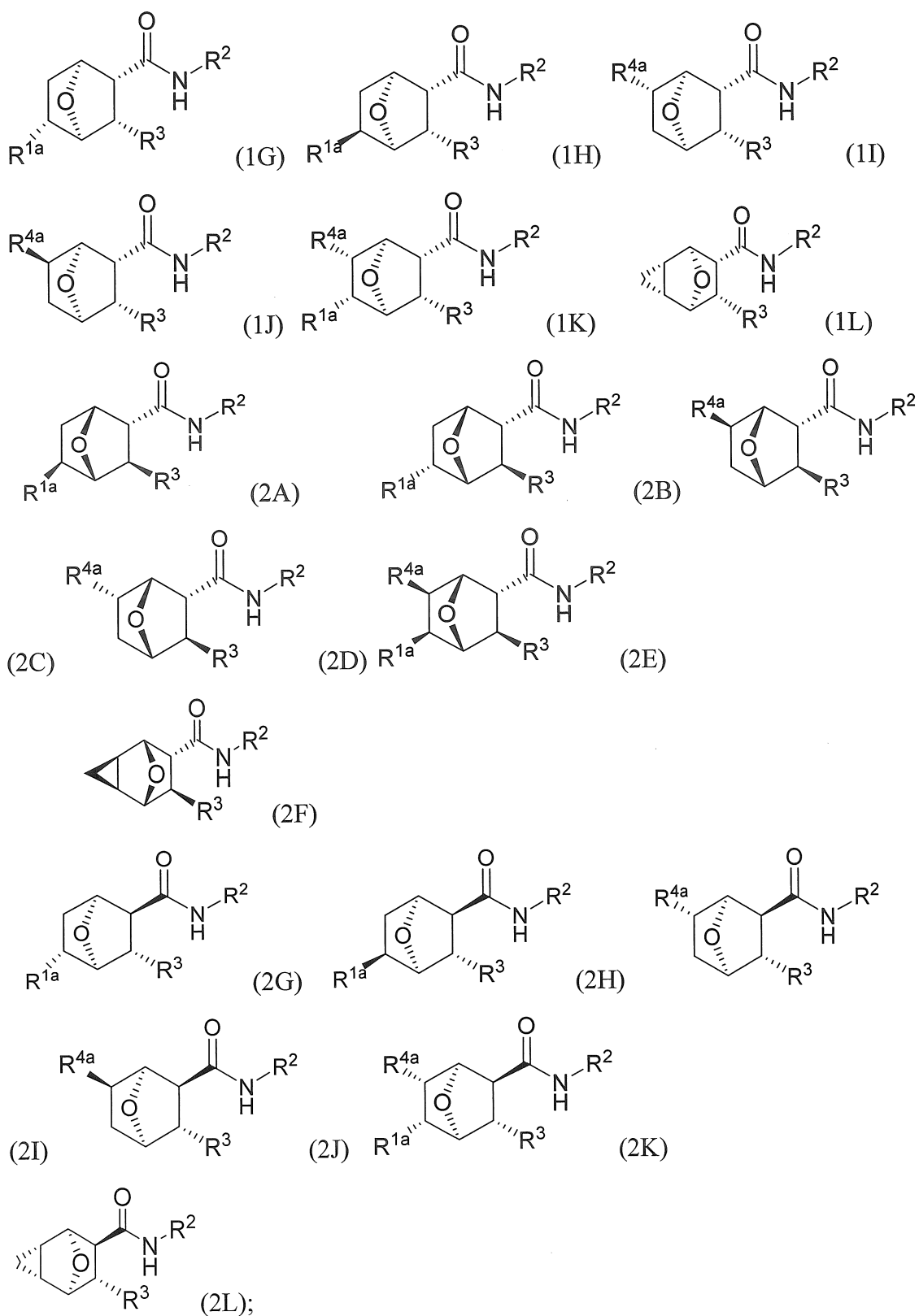
R^8 là hydro, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heteroxycyl có 5 hoặc 6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó C_{3-7} xycloalkyl hoặc heteroxycyl này có 5 hoặc 6 cạnh của R^8 không được thế hoặc được thế bởi hydroxy hoặc C_{1-6} alkyl;

theo cách khác, R^5 và R^6 hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào trong $-NR^5R^6$ hoặc $-NR^7R^8$ tương ứng tạo thành heteroxycyl có 5 hoặc 6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

miễn là R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , và R^{4b} tất cả không thể là hydro; và còn miễn là khi R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , hoặc R^{4b} là C_{1-6} alkyl, thì nhóm thế còn lại trên cùng nguyên tử vòng cacbon không phải là hydro.

Phương án 2. Hợp chất theo phương án 1, được chọn từ công thức (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), (1F), (1G), (1H), (1I), (1J), (1K), (1L), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (2I), (2J), (2K) và (2L), hoặc muối được dụng, hoặc đồng phân lập thể của nó;





Phương án 3. Hợp chất theo phương án 2, được chọn từ:

(a) Công thức (1A) hoặc (2A);

- (b) Công thức (1B) hoặc (2B);
- (c) Công thức (1C) hoặc (2C);
- (d) Công thức (1D) hoặc (2D);
- (e) Công thức (1E) hoặc (2E);
- (f) Công thức (1F) hoặc (2F);
- (g) Công thức (1G) hoặc (2G);
- (h) Công thức (1H) hoặc (2H);
- (i) Công thức (1I) hoặc (2I);
- (j) Công thức (1J) hoặc (2J);
- (k) Công thức (1K) hoặc (2K); và
- (l) Công thức (1L) hoặc (2L);

hoặc muối được dùng, hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó các nhóm thế khác nhau là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây.

Phương án 3A. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1A) hoặc công thức (2A).

Phương án 3B. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1B) hoặc công thức (2B).

Phương án 3C. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1C) hoặc công thức (2C).

Phương án 3D. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1D) hoặc công thức (2D).

Phương án 3E. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1E) hoặc công thức (2E).

Phương án 3F. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1F) hoặc công thức (2F).

Phương án 3G. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1G) hoặc công thức (2G).

Phương án 3H. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1H) hoặc công thức (2H).

Phương án 3I. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1I) hoặc công thức (2I).

Phương án 3J. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1J) hoặc công thức (2J).

Phương án 3K. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1K) hoặc công thức (2K).

Phương án 3L. Hợp chất theo phương án 3, có công thức (1L) hoặc công thức (2L).

Phương án 4. Hợp chất theo phương án 2, được chọn từ Công thức (1A), (1C), (1E), (1F), (1G), (1I), (1L), (1K), (2A), (2C), (2E), (2F), (2G), (2I), (2K) và (2L), hoặc muối được dụng, hoặc đồng phân lập thể của nó.

Phương án 5. Hợp chất theo phương án 2, được chọn từ Công thức (1A), (1C), (1G), (1L), (2A), (2C), (2G) và (2L), hoặc muối được dụng, hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó các nhóm thế khác nhau là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây. Theo một số phương án, R^{1a} và R^{4a} là hydroxyl.

Phương án 5A. Hợp chất theo phương án 5, được chọn từ Công thức (1A), (1G), (2A) và (2G), hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó các nhóm thế khác nhau là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây. Theo một số phương án, R^{1a} và R^{4a} là hydroxyl.

Phương án 5B. Hợp chất theo phương án 5, có công thức (2A) hoặc (2G), hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó các nhóm thế khác nhau là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây. Theo một số phương án, R^{1a} và R^{4a} là hydroxyl.

Phương án 6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , và R^{4b} mỗi loại độc lập là hydro, halo, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, $-NR^7R^8$ hoặc $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; hoặc trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} cùng với một trong số R^{4a} và R^{4b} tạo thành xyclopropyl có hai nguyên tử cacbon mà R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} và R^{4b} này lần lượt được gắn với.

Phương án 7. hợp chất theo phương án ^a6, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} là hydro và còn lại là hydroxyl, flo, metoxy, metylamino, (2-hydroxyetyl)amino, di-metylamino, morpholin-4-yl, metyl, ((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino) hoặc (3-hydroxyxyclobutyl)amino.

Phương án 8. hợp chất theo phương án 7, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} là hydro và còn lại là hydroxyl; và R^{4a} và R^{4b} là hydro.

Phương án 9. Hợp chất theo phương án 64 hoặc 5, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó R^{1a} và R^{1b} là hydro, và một trong số R^{4a} và R^{4b} là hydro và còn lại là hydroxyl hoặc flo.

Phương án 10. Hợp chất theo phương án 6, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} và một trong số R^{4a} và R^{4b} cùng với các nguyên tử vòng cacbon tạo thành xyclopropyl được dung hợp với vòng hai vòng.

Phương án 11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó R^2 là phenyl, pyridyl, pyrazolyl, thiazolyl hoặc piperidiny, mỗi loại trong số chúng không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bởi halo, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy được thế bởi halo, xyano, C_{1-6} alkylsulfonyl, phenyl không được thế hoặc được thế bởi halo.

Phương án 11A. Hợp chất theo phương án 11, trong đó R^2 là phenyl được thế bởi 1-2 nhóm thế độc lập được chọn từ clo, flo, triflometyl, triflometoxy, xyano và phenyl được thế bởi halo.

Phương án 11B. Hợp chất theo phương án 11, trong đó R^2 là pyridyl được thế bởi 1-2 nhóm thế độc lập được chọn từ clo, metyl, metoxy và triflometyl,

Phương án 11C. Hợp chất theo phương án 11, trong đó R^2 là pyrazolyl hoặc thiazolyl, mỗi loại được thế bởi metyl.

Phương án 11D. Hợp chất theo phương án 11, trong đó R^2 là pyridinyl được thế bởi metylsulfonyl.

Phương án 12. Hợp chất theo phương án 11, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó R^2 được chọn từ:

phenyl được thế bởi 3,4-diclo; 2-triflometyl; 3-triflometyl; 3-xyano-4-clo; 2-xyano-4-clo; 3-flo-4-clo; 3-triflometoxy; 3-flo-4- triflometoxy; hoặc 3-clo-4-(2-flophenyl);

pyridin-4-yl được thế bởi 6-metoxy hoặc 2-triflometyl;

pyridin-3-yl được thế bởi 5,6-diclo; 6-metoxy; 5-clo-6-metyl hoặc 5-triflometyl-6-metyl;

pyridin-2-yl được thế bởi 4,5-diclo;

1H-pyrazol-3-yl được thế 1-metyl;

thiazol-2-yl được thế bởi 5-metyl; và

piperidin-4-yl được thế bởi 1-metylsulfonyl.

Phương án 13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó R^3 là pyridyl, pyrimidinyl hoặc pyrazolyl, mỗi loại trong số chúng không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bởi halo, C_{1-6} alkoxy hoặc $-NR^5R^6$.

Phương án 13A. Hợp chất theo phương án 13, trong đó R^3 là pyridyl không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ flo, triflometyl, metyl và metoxy.

Phương án 13B. Hợp chất theo phương án 13, trong đó R^3 là pyrimidinyl không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ flo, triflometyl, metyl, amino, di-methylamino và morpholiny. Phương án 13C. Hợp chất theo phương án 13, trong đó R^3 là 1-metyl-1H-pyrazo-4-yl hoặc 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl.

Phương án 14. Hợp chất theo phương án 13, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó R^3 được chọn từ:

4-pyridyl không được thế hoặc được thế bởi 2-metyl; 2-triflometyl; 2-metoxyl; 2-amino; 2-flo; 2,3-diflo; hoặc 2,5-diflo;

3-pyridyl không được thế hoặc được thế bởi 6-metyl; 6-metoxyl; hoặc 5,6-diclo;

2-pyridyl được thế bởi 6-triflometyl;

pyrimidin-5-yl không được thế hoặc được thế bởi 2-flo, 2-metyl, 2-amino, 2-triflometyl, 2-morpholiny hoặc 2-di-methylamino;

pyrimidin-4-yl được thế bởi 2-metyl; và

1H-pyrazol-4-yl hoặc 1H-pyrazolyl-3-yl được thế bởi 1-metyl. Phương án 15. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất 1-181 trong bảng 3.

Phương án 15A. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó; trong đó hợp chất này được chọn từ:

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit;

(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit;

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; và

(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit.

Phương án 16. Hợp chất có công thức (I) theo phương án 15 hoặc 15A, trong đó hợp chất này là monohydrat.

Phương án 17. Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-16 trên đây và các phương án phụ, hoặc muối dược dụng hoặc đồng phân lập thể của nó, và một hoặc nhiều các chất mang dược dụng.

Phương án 18. Tổ hợp chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-16 trên đây và các phương án phụ, hoặc muối dược dụng hoặc đồng phân lập thể của nó, và một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu.

Phương án 19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-16 và các phương án phụ, hoặc muối dược dụng hoặc đồng phân đối quang của nó, và tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ hai; để sử dụng trong điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp hoặc chấn thương khớp ở động vật có vú; hoặc để sửa chữa sụn.

Phương án 20. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-16 và các phương án phụ, hoặc muối dược dụng hoặc đồng phân đối quang của nó, và

tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ hai; trong quá trình sản xuất thuốc cho bệnh viêm khớp hoặc chấn thương khớp, hoặc để sửa chữa sụn.

Phương án 21. Phương pháp điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp hoặc chấn thương khớp, hoặc để sửa chữa sụn ở động vật có vú cần được điều trị, bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-16 và các phương án phụ, và tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ hai; từ đó điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp hoặc sự tổn thương khớp, hoặc sửa chữa sụn ở động vật có vú này.

Phương án 22. Hợp chất theo phương án 19, sử dụng theo phương án 20, hoặc phương pháp theo phương án 21, trong đó bệnh viêm khớp là bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp do chấn thương, hoặc bệnh viêm khớp tự miễn.

Phương án 23. Phương pháp theo phương án 21, trong đó hợp chất này được sử dụng qua đường miệng.

Phương án 24. Phương pháp cảm ứng quá trình sản xuất sụn trong mờ hoặc phương pháp cảm ứng sự biệt hóa các tế bào gốc tạo sụn thành các tế bào sụn trưởng thành, bao gồm bước cho các tế bào gốc tạo sụn tiếp xúc với lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-16 và các phương án phụ, và tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ hai; nhờ đó cảm ứng sự biệt hóa các tế bào gốc tế bào sụn thành các tế bào sụn trưởng thành sản xuất chất nền ngoại bào sụn trong mờ.

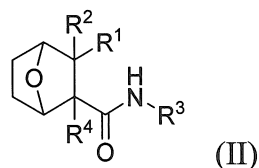
Phương án 25. Phương pháp theo phương án 24, trong đó bước tiếp xúc này được thực hiện *in vitro* hoặc *in vivo* ở động vật có vú; và khi *in vivo*, các tế bào gốc có mặt trong ví dụ có vú này.

Phương án 26. Phương pháp theo phương án 24 hoặc 25, trong đó bước tiếp xúc này xảy ra ở chất nền hoặc khung tương thích sinh học.

Phương án 27. Hợp chất theo phương án 19, sử dụng theo phương án 20, hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 21-26, trong đó chất trị liệu thứ hai này là chất biệt hóa tế bào sụn.

Phương án 28. Hợp chất theo phương án 19, sử dụng theo phương án 20, hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 21-26, trong đó chất trị liệu thứ hai này là được chọn từ protein giống angiopoietin 3 (ANGPTL3), yếu tố làm tăng

insulin (IGF1), SM04690, chất ức chế Janus kinaza, canxitonin cá hồi qua đường uống, SD-6010, vitamin D3, collagen thủy phân, protein tạo hình xương 7 (BMP7), rusalatit axetat, cao toàn phần không xà phòng hóa dầu quả bơ/đậu nành (ASU), chất kháng viêm steroid, không phải steroid (NSAID), axit hyaluronic, kartogenin, TPX-100, và hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dùng, hoặc đồng phân lập thể của nó, trong đó

R^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; và R^1 không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, $-C(O)R^{13}$,

$-C(O)OR^{13}$, $-NR^{14a}R^{14b}$, heterocyclyl 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 $-C(O)OR^{15}$; và R^{15} là C_{1-4} alkyl; và

trong đó các nhóm thế heterocyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl này của R^1 không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, và C_{1-6} alkyl;

R^3 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; và R^3 không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, heterocyclyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó R^{16} là C_{1-6} alkyl; và heterocyclyl hoặc phenyl này của R^3 không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm 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 thành xyclopropyl được dung hợp với vòng hai vòng, hoặc R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết, tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà R^2 và R^4 được gắn vào.

Phương án 29. Hợp chất theo phương án 19, sử dụng theo phương án 20, hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 21-26, trong đó hợp chất này có công thức (II) được chọn từ:

(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;

(1S,2R,3R,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit;

(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

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-(pyridin-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

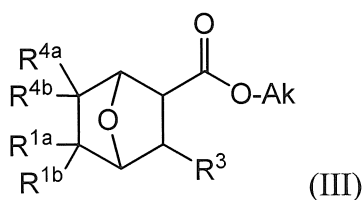
(1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

(1R,2R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-4-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-2-carboxamit

(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit; và

N-(2,2'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(pyrazin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamit.

Phương án 30. Hợp chất có công thức (III):



trong đó Ak là C₁₋₆ alkyl;

R^3 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bởi halo, C_{1-6} alkoxy hoặc $-NR^5R^6$;

R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , và R^{4b} mỗi loại độc lập là hydro, halo, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, $-NR^7R^8$ hoặc $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; hoặc trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} cùng với một trong số R^{4a} và R^{4b} tạo thành xyclopropyl với hai nguyên tử cacbon mà R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} và R^{4b} này gắn vào tương ứng;

R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} và R^{11} mỗi loại độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^8 là hydro, C_{3-7} xycloalkyl hoặc heteroxycyclyl có 5 hoặc 6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó C_{3-7} xycloalkyl hoặc heteroxycyclyl này có 5 hoặc 6 cạnh của R^8 không được thế hoặc được thế bởi hydroxy hoặc C_{1-6} alkyl;

theo cách khác, R^5 và R^6 hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào trong $-NR^5R^6$ hoặc $-NR^7R^8$ tương ứng tạo thành heteroxycyclyl có 5 hoặc 6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

miễn là R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , và R^{4b} tất cả không thể là hydro; và còn miễn là khi R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , hoặc R^{4b} là C_{1-6} alkyl, thì nhóm thế còn lại trên cùng nguyên tử vòng cacbon không phải là hydro.

Tùy thuộc vào việc lựa chọn nguyên liệu bắt đầu và quy trình, hợp chất có thể được thể hiện ở dạng một trong số các đồng phân lập thể có thể có hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ như dưới dạng đồng phân quang học tinh khiết, hoặc dưới dạng hỗn hợp đồng phân lập thể, chẳng hạn như hỗn hợp chất triệt quang và chất đồng phân không đối quang, tùy thuộc vào số lượng của nguyên tử cacbon bất đối xứng. Sáng chế được dự tính bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có này, bao gồm hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp đồng phân không đối quang và các dạng tinh khiết quang học. Các đồng phân lập thể (*R*) và (*S*) có hoạt tính quang học có thể được điều chế bằng cách sử dụng các tác chất ý tưởng bất đối xứng hoặc các chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phân tử thế có thể là cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần, phân tử thế xycloalkyl có thể có cấu hình cis hoặc trans. Tất cả các dạng hỗn hợp cũng được dự định là được bao gồm trong sáng chế.

Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc nguyên tử tương tự) của (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở cấu hình được làm giàu triệt quang hoặc đồng phân đối ảnh, ví dụ như cấu hình (*R*), (*S*) hoặc (*R,S*). Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối xứng có độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 50 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 60 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 70 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 80 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 90 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 95 %, hoặc độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 99 % ở cấu hình (*R*) hoặc (*S*). Các nhóm thế ở nguyên tử có liên kết đôi chưa no có thể, nếu được, có mặt ở dạng *cis*-(*Z*)- hoặc *trans*-(*E*).

Theo đó, như dùng trong bản mô tả này hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng một trong số đồng phân lập thể, đồng phân quay, đồng phân atropisomer, chất hỗn hợp có thể có hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ như, dưới dạng các đồng phân lập thể hình học (*cis* hoặc *trans*) về cơ bản tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, đồng phân quang học (đồng phân đối quang), chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp thu được bất kỳ của các chất đồng phân lập thể có thể được phân tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần cấu thành, thành các chất đồng phân quang học hoặc hình học tinh khiết hoặc về cơ bản tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang, ví dụ như, bằng sắc ký và/hoặc sự kết tinh hóa phân đoạn.

Chất triệt quang thu được bất kỳ của sản phẩm cuối cùng hoặc các hợp chất trung gian có thể được phân giải thành đồng phân đối ảnh bằng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Cụ thể là, do đó gốc bazơ có thể được dùng để phân giải hợp chất theo sáng chế thành đồng phân đối ảnh của chúng, ví dụ, bằng sự kết tinh hóa phân đoạn của muối được tạo thành với axit có hoạt tính quang học, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diacetyl tartaric, axit di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Sản phẩm triệt quang cũng có thể được phân giải bằng sắc ký bất đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) bằng cách sử dụng chất hấp thụ bất đối xứng.

Trừ khi được chỉ ra là khác, hợp chất được thể hiện ở đây dưới dạng đồng phân lập thể đơn bao gồm hỗn hợp đồng phân đối quang (ví dụ, đồng phân đối quang của hợp

chất được mô tả và hỗn hợp của các đồng phân đối quang). Ngoài ra, khi hợp chất được mô tả dưới dạng đồng phân vùng đơn, được hiểu là mẫu của hợp chất có thể vẫn chứa lượng nhỏ đồng phân vùng khác và có thể cũng tồn tại dưới dạng hỗn hợp đồng phân đối quang. Thông thường, khi hợp chất được mô tả dưới dạng đồng phân vùng đơn hoặc đồng phân đối quang đơn, lượng cấu trúc xác định đối với ít nhất 90% khối lượng của tổng khối lượng của hợp chất được mô tả cộng với các đồng phân của nó, lượng đồng phân, đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối quang cụ thể đối với ít nhất 95% khối lượng của tổng khối lượng bao gồm các đồng phân khác.

Công thức bất kỳ nêu trong bản mô tả này cũng được dự định để thể hiện các dạng không được đánh dấu cũng như là các dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được minh họa bởi các công thức nêu trong bản mô tả này ngoại trừ việc một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối được chọn. Các chất đồng vị mà có thể là kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ như, các chất đồng vị của hydro.

Ngoài ra, sự kết hợp của các đồng vị nhất định, cụ thể là đơteri (tức là, ^2H hoặc D) có thể mang lại các ưu thế điều trị nhất định bắt nguồn từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ như thời gian bán thải in vivo tăng lên hoặc yêu cầu liều lượng giảm đi hoặc sự cải thiện ở chỉ số trị liệu hoặc khả năng dung chịu. Cần hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được coi như phần tử thế của hợp chất của Công thức (I). Nồng độ của đơteri, có thể được xác định bởi yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố làm giàu đồng vị" như dùng trong bản mô tả này có nghĩa là tỉ lệ giữa độ phong phú đồng vị và độ phong phú tự nhiên của đồng vị xác định. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế được chỉ ra dưới dạng đơteri, hợp chất này có yếu tố làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ ra bằng ít nhất là 3500 (kết hợp 52,5% đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri được chỉ ra), ít nhất là 4000 (kết hợp 60% đơteri), ít nhất là 4500 (kết hợp 67,5% đơteri), ít nhất là 5000 (kết hợp 75% đơteri), ít nhất là 5500 (kết hợp 82,5% đơteri), ít nhất là 6000 (kết hợp 90% đơteri), ít nhất là 6333,3 (kết hợp 95% đơteri), ít nhất là 6466,7 (kết hợp 97% đơteri), ít nhất là 6600 (kết hợp 99% đơteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (kết hợp 99,5% đơteri). Cần hiểu rằng thuật ngữ "yếu tố giàu đồng vị" có thể được áp dụng cho đồng vị bất kỳ theo cùng cách như được mô tả đối với đơteri.

Ví dụ khác về các chất đồng vị mà có thể là kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, chẳng hạn như

lần lượt là ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I . Theo đó cần hiểu rằng sáng chế chứa hợp chất mà kết hợp một hoặc nhiều đồng vị bất kỳ trong số các đồng vị nêu trên, bao gồm ví dụ như, đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^3H và ^{14}C , hoặc hợp chất mà đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, chẳng hạn như ^2H và ^{13}C có mặt. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này hữu dụng trong các nghiên cứu trao đổi chất (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ như ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, chẳng hạn như chụp xạ hình cắt lớp positron (positron emission tomography - PET) hoặc chụp xạ hình vi tính cắt lớp đơn photon (single-photon emission computed tomography - SPECT) bao gồm thử nghiệm phân bố mô của thuốc hoặc chất nền, hoặc trong việc điều trị phóng xạ của bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất ^{18}F hoặc được gắn nhãn có thể được đặc biệt mong muốn đối với nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong các Ví dụ và Điều chế sau đây bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đây.

Các hợp chất theo sáng chế thu được dưới dạng tự do, hoặc là muối của nó. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "muối" hoặc "các muối" đề cập đến muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. "Muối" bao gồm cụ thể là "muối được dụng". Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối mà giữ lại độ hữu hiệu và tính chất sinh học của hợp chất theo sáng chế và, thường là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ do sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc nhóm tương tự với chúng.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành với axit vô cơ và axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit vô cơ tương tự. Axit hữu cơ mà từ đó từ 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 xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluen sulfonic, axit sulfosalixylic, và các axit tương tự.

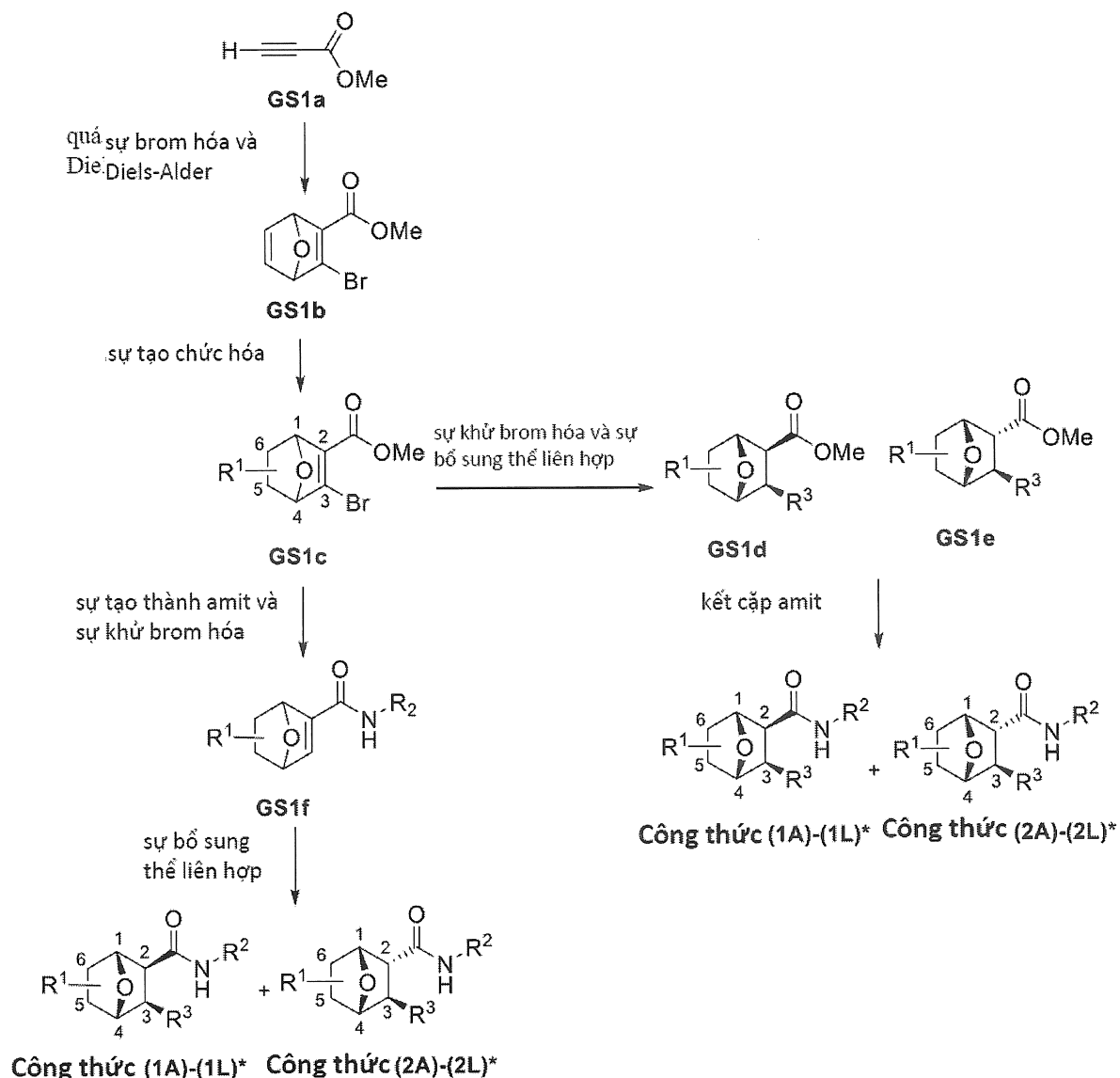
Muối cộng bazơ được dùng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Bazơ vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại nằm trong các cột từ I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo phương án cụ thể, muối được tạo dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, muối kali, muối natri, muối canxi và muối magie. Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin mạch vòng, nhựa trao đổi ion cơ bản, và bazơ tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất theo sáng chế ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hippurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenat, trifloaxetat hoặc xinafoat.

Các quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế

Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ, trừ khi được biểu thị theo cách khác hoặc theo cách khác mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh.

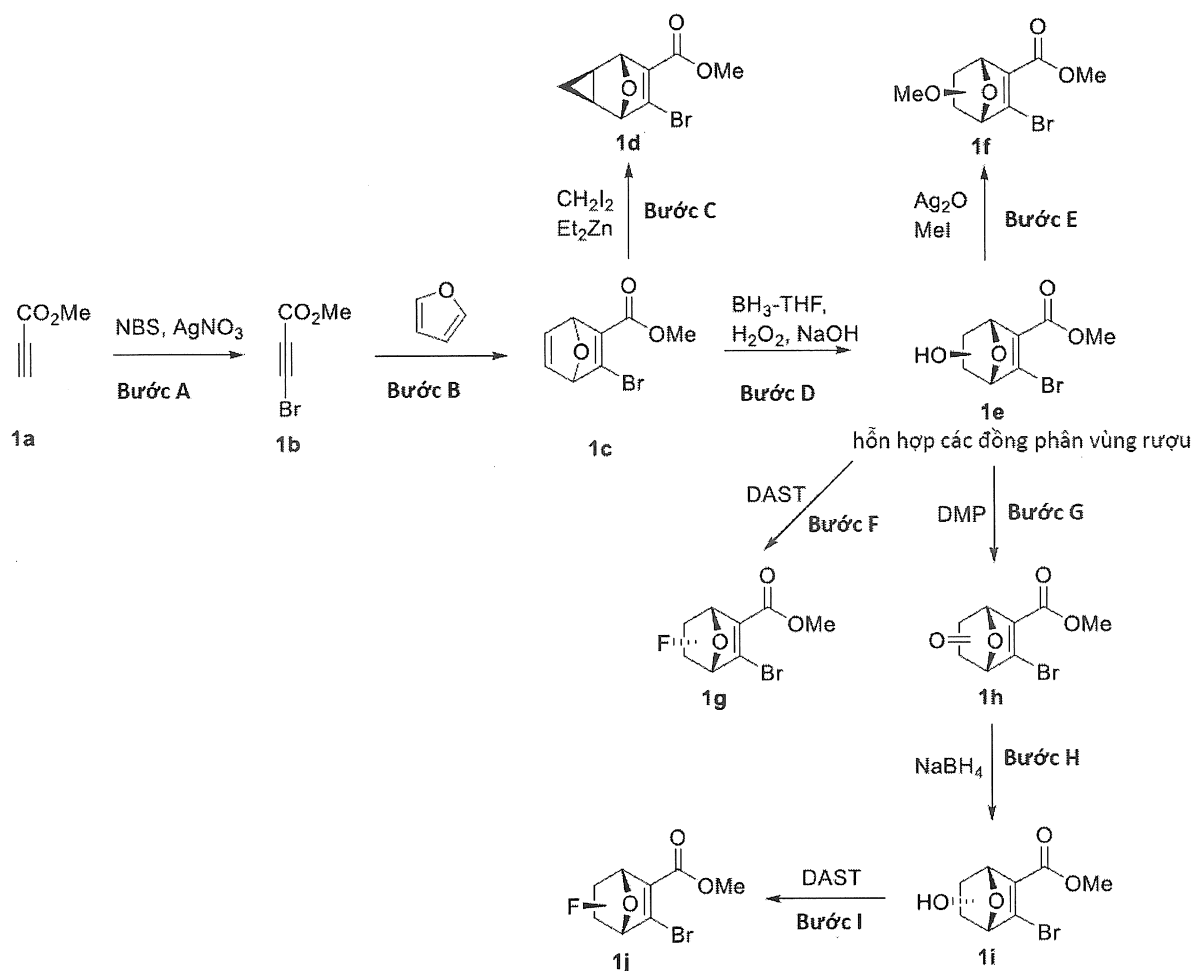
Các hợp chất có công thức (1A)-(1L) và công thức (2A)-(2L) có thể được điều chế như được minh họa chung trong các sơ đồ 1-7, trong đó R^1 bao hàm các nhóm R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} và R^{4b} mà được gắn với các cacbon vòng 5 hoặc 6; Ar bao hàm các nhóm R^3 aryl và heteroaryl; và R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 và R^6 là được xác định như trên đây. Trong các sơ đồ dưới đây, công thức được mô tả là công thức (1A)-(1L)* và công thức (2A)-(2L)* bao gồm hỗn hợp của các công thức như được trình bày và các đồng phân đối quang và các đồng phân vùng tương ứng của chúng.



Sơ đồ 1

Hợp chất trung gian GS1b có thể được điều chế methyl propiolat có bán sẵn, GS1a, qua quá trình brom hóa và phản ứng Diels-Alder với furan. Hợp chất trung gian GS1c có thể được điều chế qua quá trình tạo chức hóa của GSb1 bằng cách sử dụng các phản ứng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở quá trình xyclopropan hóa và hydroboran hóa/oxy hóa sau đó là quá trình tạo chức thêm bao gồm methyl hóa, flo hóa, oxy hóa và quá trình khử. Hợp chất trung gian GS1d và GS1e có thể được điều chế từ GS1c bằng quá trình khử brom hóa và bổ sung thể liên hợp. Quá trình tạo thành liên kết amit sau đó có thể tạo ra các hợp chất có công thức (1A)-(1L)* và công thức (2A)-(2L)*. Theo cách khác, quá trình tạo thành liên kết amit và khử brom hóa của GS1c có thể tạo ra

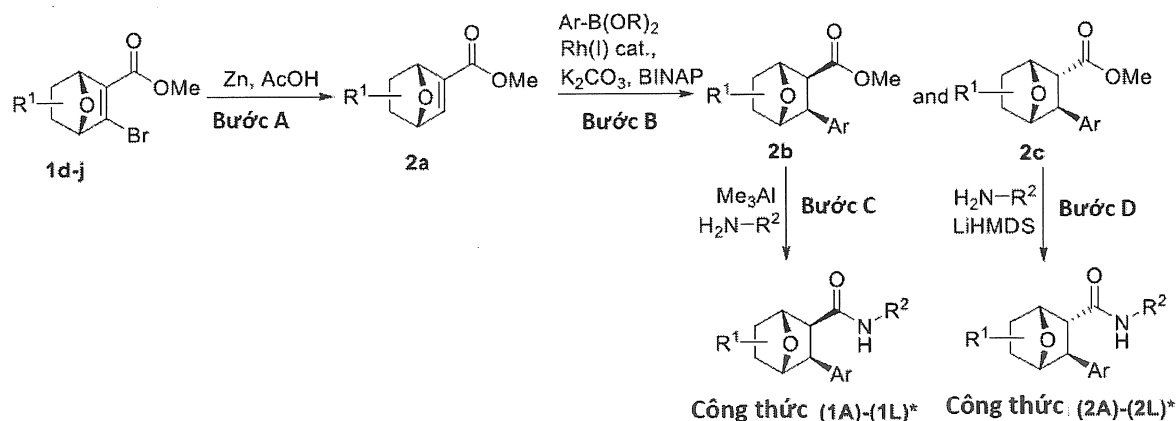
GS1f, mà sau khi bổ sung thể liên hợp có thể tạo ra các hợp chất có công thức (1A)-(1L)* và công thức (2A)-(2L)*.



Sơ đồ 2

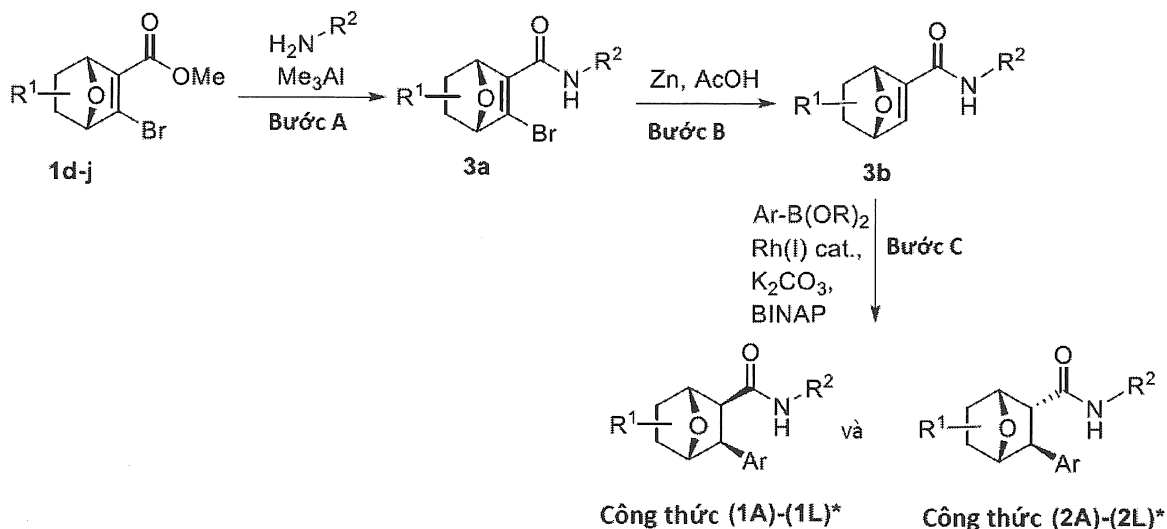
Trong sơ đồ 2, quá trình brom hóa của methyl propiolat, 1a, sử dụng N-bromosuccinimide hoặc chất phản ứng tạo brom hóa tương tự trong sự có mặt của chất xúc tác bạc như bạc nitrat tạo ra hợp chất trung gian 1b. Quá trình bổ sung vòng Diels-Alder của 1b trong sự dư thừa furan với sự gia nhiệt nhẹ (khoảng 80 °C) tạo ra hợp chất trung gian 1c. Quá trình xyclopropan hóa của 1c sử dụng diethyl kẽm và diiodometan tạo ra hợp chất trung gian 1d. Quá trình hydroboran hóa của 1c sử dụng phức hợp boran-tetrahydrofuran sau đó là quá trình oxy hóa bằng hydro peroxit tạo ra hợp chất trung gian 1e là hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu. Quá trình metyl hóa của 1e sử dụng bạc oxit và iodometan tạo ra 1f là hỗn hợp của các đồng phân vùng metoxy. Quá trình flo hóa của 1e sử dụng DAST tạo ra 1g là hỗn hợp của các đồng phân vùng flo. Quá trình oxy hóa của 1e sử dụng DMP tạo ra 1h là hỗn hợp của các đồng phân vùng xeton.

Quá trình khử của 1h với natri bohydrua tạo ra 1i là hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu. Quá trình flo hóa của 1i sử dụng DAST tạo ra 1j là hỗn hợp của các đồng phân vùng flo.



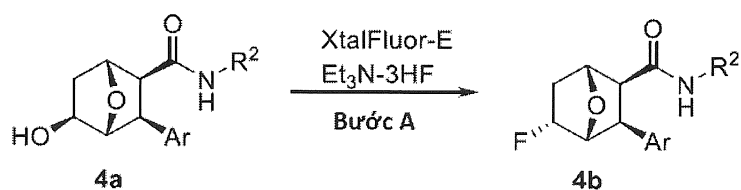
Sơ đồ 3

Trong sơ đồ 3, quá trình khử brom hóa của hợp chất trung gian 1d-j sử dụng kẽm và axit axetic tạo ra 2a là hỗn hợp của các đồng phân vùng. Phản ứng bổ sung 1,4-thể hiện hợp của 2a sử dụng aryl boronic este hoặc axit với chất xúc tác rodi trong sự có mặt của bazơ như kali cacbonat và phối tử như BINAP tạo ra 2b và 2c là các hỗn hợp các đồng phân vùng. Quá trình hình thành liên kết amit sử dụng 2b, trimetyl nhôm và amin hoặc anilin tạo ra các hợp chất có công thức (1A)-(1L)* là hỗn hợp của các đồng phân vùng. Quá trình tạo thành liên kết amit sử dụng 2c, LiHMDS và amin hoặc anilin tạo ra các hợp chất có công thức (2A)-(2L)* là hỗn hợp của các đồng phân vùng.



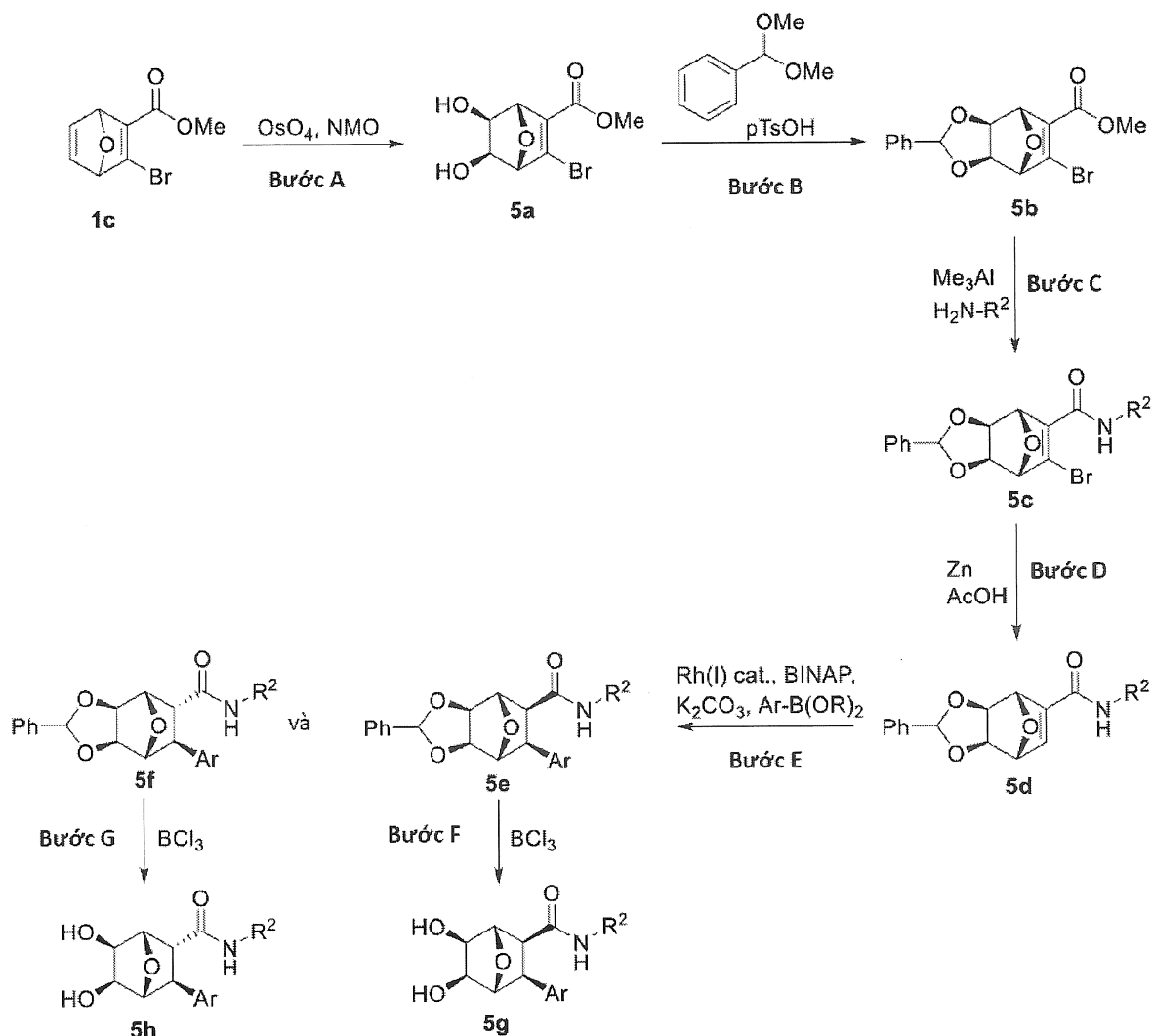
Sơ đồ 4

Trong sơ đồ 4, quá trình tạo thành liên kết amit sử dụng 1d-j, trimetyl nhôm và anilin tạo ra 3a là hỗn hợp của các đồng phân vùng. Quá trình khử brom hóa của hợp chất trung gian 3a sử dụng kẽm và axit axetic tạo ra 3b là hỗn hợp của các đồng phân vùng. Quá trình phản ứng cộng thể liên hợp tại vị trí 1,4 của 3b sử dụng aryl boronic este hoặc axit với chất xúc tác rodi trong sự có mặt của bazơ như kali cacbonat và phối tử như BINAP tạo ra các hợp chất có công thức (1A)-(1L)* và công thức (2A)-(2L)* là hỗn hợp của các đồng phân vùng.



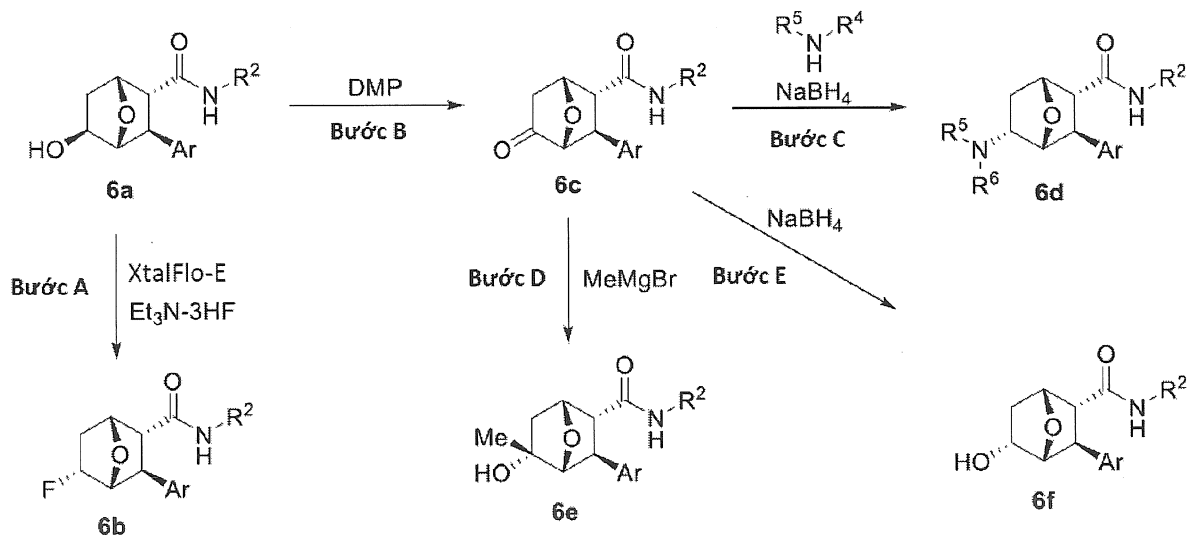
Sơ đồ 5

Trong sơ đồ 5, các hợp chất 4b có công thức I có thể được điều chế từ 4a qua quá trình flo hóa sử dụng XtalFluor-E và triethylamin trihydroflorua.



Sơ đồ 6

Trong sơ đồ 6, quá trình dihydroxyl hóa của **1c** sử dụng osmi tetroxit và N-metylmorpholin N-oxit tạo ra **5a**. Sự bảo vệ diol trong **5a** sử dụng (dimetoxymetyl)benzen tạo ra **5b**. Quá trình tạo thành liên kết amit sử dụng **5b**, trimetyl nhôm và anilin tạo ra **5c**. Quá trình khử brom hóa của hợp chất trung gian **5c** sử dụng kẽm và axit axetic tạo ra **5d**. Phản ứng bổ sung thể liên hợp tại vị trí 1,4 của **5d** sử dụng aryl boronic este hoặc axit có chất xúc tác rodi trong sự có mặt của bazơ như kali cacbonat và phối tử như BINAP tạo ra các hợp chất trung gian **5e** và **5f**. Hợp chất trung gian **5e** và **5f** được khử bảo vệ bằng cách sử dụng boron triclơrua để thu được **5g** và **5h** tương ứng.



Sơ đồ 7

Trong Sơ đồ 7, quá trình flo hóa của 6a sử dụng XtalFluor-E và triethylamin trihydroflorua tạo ra 6b. Quá trình oxy hóa của 6a sử dụng DMP tạo ra 6c. Quá trình amin hóa khử trên 6c sử dụng amin và natri bohydrua tạo ra 6d. Quá trình xử lý 6c với methyl magie bromua tạo ra 6e. Quá trình khử của 6c sử dụng natri bohydrua tạo ra 6f.

Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của các quy trình này, ví dụ, trong đó sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của chúng được sử dụng làm nguyên liệu bắt đầu và các bước còn lại được thực hiện; trong đó nguyên liệu bắt đầu được tạo thành *in situ* trong điều kiện phản ứng; hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc nguyên liệu tinh khiết về mặt quang học. Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian cũng có thể được chuyển đổi thành nhau theo các phương pháp thường là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Dược lý và tính hữu dụng

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp của chấn thương khớp ở động vật có vú cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, trong đó đối tượng này bị hoặc là có nguy cơ bị tổn thương khớp hoặc bệnh viêm khớp. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp hoặc chấn thương khớp ở bệnh nhân là động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước: sử dụng qua đường miệng cho bệnh nhân chế phẩm bao gồm lượng hiệu quả của hợp chất theo

sáng chế, nhờ đó điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp hoặc chấn thương khớp ở bệnh nhân này. Theo một số phương án, bệnh nhân này bị bệnh viêm khớp hoặc chấn thương khớp. Theo một số phương án, đối tượng không bị, nhưng có nguy cơ bị, bệnh viêm khớp hoặc chấn thương khớp. Theo một số phương án, bệnh viêm khớp là bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp do chấn thương, hoặc bệnh viêm khớp tự miễn.

Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng để cảm ứng quá trình sản xuất sụn trong mờ của tế bào gốc tạo sụn. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa chứng phì đại tế bào sụn của các tế bào gốc tế bào sụn. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp cảm ứng quá trình biệt hóa các tế bào gốc tạo sụn thành các tế bào sụn trưởng thành, phương pháp này bao gồm bước cho các tế bào gốc tạo sụn tiếp xúc với lượng đủ của hợp chất theo sáng chế, nhờ đó cảm ứng sự biệt hóa thành các tế bào sụn trưởng thành tạo ra chất nền ngoại bào sụn trong mờ.

Các CPC có thể biệt hóa thành các loại tế bào khác nhau bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nguyên bào xương, các tế bào sụn trong mờ và các tế bào sụn phình đại. Sự biệt hóa là quá trình loại tế bào chuyên hóa được tạo thành từ loại tế bào ít chuyên hóa, ví dụ, tế bào sụn từ gốc tạo sụn. Theo một số phương án, phương pháp này được thực hiện *in vitro*. Theo một số phương án, phương pháp này được thực hiện *in vivo* ở động vật có vú và các tế bào gốc có mặt ở động vật có vú này.

Việc cảm ứng sự biệt hóa tế bào sụn của gốc tạo sụn có thể được thực hiện bằng cách sử dụng lượng thích hợp bất kỳ của hợp chất theo sáng chế. Theo phương án nào đó, hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở lượng khoảng 0,1 mg đến khoảng 10000mg, ví dụ, từ 1,0 mg đến 1000mg, ví dụ, từ 10 mg đến 500mg, theo việc sử dụng cụ thể và hiệu lực của thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng một lần mỗi ngày ở liều là từ 1mg/kg đến khoảng 300mg/kg. Thời gian điều trị có thể thay đổi từ một tuần đến ít hơn để điều trị mạn tính ở bệnh viêm xương khớp nghiêm trọng.

Được dự tính là các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa loại tổn thương sụn khớp bất kỳ (ví dụ, sự tổn thương khớp hoặc chấn thương khớp) bao gồm, ví dụ, tổn thương sinh ra từ sự kiện chấn thương hoặc đứt gân hoặc đứt dây chằng. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để ngăn ngừa hoặc cải thiện bệnh viêm khớp

hoặc sự tổn thương khớp, ví dụ trong đó có tiền sử di truyền hoặc gia đình của bệnh viêm khớp hoặc sự tổn thương khớp hoặc chấn thương khớp hoặc trước hoặc trong quá trình 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, sự tổn thương khớp này là tổn thương khớp do chấn thương. Theo các phương án khác, sự tổn thương khớp này là tổn thương do tuổi tác hoặc ít vận động. Theo các phương án khác nữa, sự tổn thương khớp này là tổn thương do rối loạn tự miễn. Theo các phương án khác, sự tổn thương khớp này là tổn thương do rối loạn chuyển hóa (ví dụ bệnh tiểu đường). Theo một số phương án của sáng chế, các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh viêm xương khớp. Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được sử dụng để cải thiện hoặc ngăn ngừa bệnh viêm khớp ở đối tượng có nguy cơ bị hoặc mắc phải bệnh viêm khớp. Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm và các phương pháp được sử dụng để cải thiện hoặc ngăn ngừa sự tổn thương khớp ở đối tượng có nguy cơ bị hoặc mắc phải sự tổn thương khớp.

Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm, và các phương pháp theo sáng chế tạo ra phương pháp kích thích sự tăng sinh tế bào sụn và quá trình sản xuất sụn trong mờ ở các mô sinh sụn mà đã bị tổn thương, ví dụ, do thương tổn do chấn thương hoặc bệnh lý sụn. Theo các phương án cụ thể, các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế là hữu dụng để điều trị tổn thương sụn ở khớp, ví dụ, tại bề mặt có khớp, ví dụ, cột sống, vai, khuỷu tay, cổ tay, các khớp ngón tay, hông, đầu gối, mắt cá chân, và các khớp của ngón chân. Các ví dụ về các bệnh hoặc các rối loạn mà có thể có lợi từ việc điều trị bao gồm bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, các bệnh tự miễn khác, hoặc viêm xương-sụn tách. Ngoài ra, tổn thương hoặc đứt gãy sụn xảy ra là kết quả của các rối loạn di truyền hoặc chuyển hóa nhất định, tật sụn thường được quan sát thấy ở dạng chứng lùn ở người, và/hoặc tổn thương hoặc đứt gãy sụn thường là kết quả của phẫu thuật tái cấu trúc; do đó các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp này sẽ là liệu pháp hữu dụng ở các bệnh nhân này, hoặc một mình hoặc kết hợp với các phương pháp khác.

Còn dự tính là các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, cải thiện hoặc ngăn ngừa các rối loạn sinh sụn khác nhau và/hoặc các triệu chứng liên quan hoặc các tác động của các tình trạng này. Các tình trạng hoặc

rối loạn làm ví dụ để điều trị, cải thiện và/hoặc ngăn ngừa bằng các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp mạn tính thanh niên, bệnh viêm xương khớp, bệnh thoái hóa đĩa đệm, bệnh lý khớp cột sống, hội chứng Ehlers Danlos, bệnh xơ cứng toàn thân (xơ cứng da) hoặc bệnh về gân. Các tình trạng hoặc rối loạn khác mà có thể có lợi từ sự điều trị bằng các hợp chất để cải thiện các tác động có liên quan bao gồm các bệnh viêm cơ vô căn (viêm da cơ, viêm đa cơ), hội chứng Sjogren, viêm mạch hệ thống, bệnh sarcoit, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn (thiếu máu bất sản miễn dịch, hemoglobin niệu kịch phát về đêm), giảm tiểu cầu tự miễn (xuất huyết giảm tiểu cầu vô phát, giảm tiểu cầu trung gian bởi miễn dịch), bệnh viêm tuyến giáp (bệnh Grave, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp lympho bào thanh niên, viêm tuyến giáp teo), bệnh đái tháo đường, bệnh thận do miễn dịch gây ra (viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm thận kẽ), các bệnh mất myelin của hệ thần kinh trung ương và ngoại biên như bệnh đa xơ cứng, bệnh đa dây thần kinh mất myelin vô căn hoặc hội chứng Guillain-Barré, và bệnh đa dây thần kinh mất myelin viêm mạn tính, các bệnh gan mật như viêm gan truyền nhiễm (viêm gan A, B, C, D, E và các virus không gây bệnh gan khác), viêm gan hoạt động mạn tính tự miễn, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh viêm gan u hạt, và viêm xơ chai đường mật, bệnh viêm đường ruột (viêm loét đại tràng: bệnh Crohn), bệnh đường ruột miễn cảm gluten, và bệnh Whipple, bệnh da trung gian bởi tự miễn hoặc miễn dịch bao gồm bệnh da phỏng rộp, hồng ban đa dạng và viêm da tiếp xúc, bệnh vẩy nến, các bệnh dị ứng như bệnh hen, viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng, chứng quá mẫn với thức ăn và chứng mê đay, bệnh miễn dịch của phổi như viêm phổi bạch cầu ái toan, viêm xơ phổi vô căn và viêm phổi quá mẫn, các bệnh liên quan đến cấy ghép bao gồm bệnh thải mảnh ghép và bệnh lý mảnh ghép chống lại vật chủ.

Được dự tính là các hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể thúc đẩy sự biểu hiện của collagen ở nguyên bào sợi da người. Collagen là thành phần cấu tạo chính của da. Collagen là yếu tố quan trọng cho sức khỏe của da và đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị da nhăn và lão hóa da, và giúp làm liền da cho bệnh nhân bị bỏng. Collagen được sản xuất trong nguyên bào sợi, và cả collagen người và bò đều được sử dụng rộng rãi. Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng quá trình sản xuất collagen ở nguyên bào sợi bằng cách cho các nguyên bào sợi này tiếp xúc với hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế, nhờ đó làm tăng quá trình sản xuất collagen ở nguyên bào sợi này. Bước tiếp

xúc này có thể là in vivo bằng cách tiêm trực tiếp hợp chất ở khu vực cần điều trị. Bước tiếp xúc này có thể là in vitro vào trong quần thể nguyên bào sợi.

Dược Phẩm, Liều Lượng Và Sử Dụng

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng. Theo phương án khác nữa, dược phẩm này bao gồm ít nhất hai chất mang dược dụng, như các chất mang được mô tả ở đây. Dược phẩm này có thể được bào chế cho đường dùng cụ thể như dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ bằng cách tiêm, truyền, dùng qua da hoặc tại chỗ), và dùng qua trực tràng. Dùng tại chỗ cũng có thể là cung cấp bằng cách xông hoặc trong mũi. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang, viên nén, viên tròn, hạt, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Viên nén có thể được phủ màng hoặc được phủ tan trong ruột theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Thường là, dược phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin bao gồm thành phần hoạt tính cùng với một hoặc nhiều chất sau đây:

a) chất pha loãng, *ví dụ*, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;

b) chất làm trơn, *ví dụ*, silic dioxit, đá talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó và/hoặc polyetylen glycol; cũng như đối với viên nén

c) chất gắn kết, *ví dụ*, magie nhôm silicat, bột nhão tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn

d) chất phân rã, *ví dụ*, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi; và

e) chất hấp thụ, chất màu, hương vị và chất làm ngọt.

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế sẽ được sử dụng ở lượng có hiệu quả điều trị qua các chế độ thông thường và chấp nhận được bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu. Theo một số phương án, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng bằng cách tiêm trực tiếp vào hoạt dịch của khớp, sử dụng hệ thống (qua đường uống hoặc trong tĩnh mạch) hoặc trực tiếp vào chỗ khiếm khuyết sụn, một mình hoặc kết hợp với chất mang thích hợp để giải

phóng kéo dài hợp chất. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng ở chất nền hoặc khung tương thích sinh học.

Các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế có thể cũng được sử dụng kết hợp với quy trình phẫu thuật tại khớp bị ảnh hưởng. Việc sử dụng các 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 theo sáng chế có thể được sử dụng để nhân rộng các quần thể tế bào sụn trong nuôi cấy để cấy ghép tế bào sụn tự thân hoặc khác nguồn (ACI). Các tế bào sụn có thể tùy ý được cấy ghép với phương pháp điều trị đồng thời gồm sử dụng các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế. Trong các quy trình này, ví dụ, các tế bào sụn có thể được thu hoạch bằng cách nội soi gò từ vùng mang tải tối thiểu không bị thương của khớp bị tổn thương, và có thể được cấy *in vitro*, tùy ý trong sự có mặt của các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế và/hoặc các yếu tố sinh trưởng khác để làm tăng số lượng các tế bào trước khi cấy ghép. Sau đó, các thể nuôi cấy được nhân rộng tùy ý được trộn với các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế và/hoặc được đặt trong khe khớp hoặc trực tiếp vào chỗ bị khiếm khuyết. Theo các phương án cụ thể, các thể nuôi cấy đã nhân rộng (tùy ý với các hợp chất theo sáng chế) được đặt vào trong khe khớp được tạo huyền phù trong chất nền hoặc màng.

Theo các phương án khác, các hợp chất và chế phẩm theo 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 thành sụn và/hoặc giúp giữ các tế bào sụn đã cấy ghép hoặc các tế bào gốc tế bào sụn tại chỗ. Theo một số phương án, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để sửa chữa các tổn thương sụn trong sự kết hợp với các quy trình khác, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở sự thực rửa khớp, sự kích thích tủy xương, sự mài bớt sụn, khoan xương dưới sụn, hoặc tạo tổn thương nhỏ xương dưới sụn gần. Tùy ý, sau khi sử dụng các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế và sinh trưởng sụn, phương pháp điều trị phẫu thuật bổ sung có thể có lợi cho (các) bề mặt sụn mới được tạo thành bao quanh hợp lý.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ, theo cùng đường dùng hoặc đường dùng khác nhau, hoặc cùng nhau trong cùng một được phẩm với các chất khác. Tác nhân trị liệu là, ví dụ như, hợp chất hóa học, peptit, kháng

thể, mảnh kháng thể hoặc axit nucleic, mà có hoạt tính trị liệu hoặc tăng cường hoạt tính trị liệu khi dùng cho bệnh nhân kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) và ít nhất là một chất trị liệu khác dưới dạng tổ hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự trong trị liệu. Theo một phương án, trị liệu này là phương pháp điều trị tổn thương khớp do chấn thương khớp hoặc bệnh viêm khớp gây ra. Các sản phẩm được đề xuất dưới dạng tổ hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức I và (các) chất trị liệu khác cùng nhau trong cùng được phẩm, hoặc hợp chất có công thức I và (các) chất trị liệu khác ở dạng riêng rẽ, *ví dụ* ở dạng kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) chất trị liệu thứ hai. Chất thứ hai này có thể là một hoặc nhiều chất biệt hóa tế bào sụn bổ sung. Các ví dụ về chất biệt hóa tế bào sụn bao gồm nhưng không bị giới hạn ở protein giống angiopoietin 3 (ANGPTL3), yếu tố làm tăng insulin (IGF1), SM04690 (chất ức chế Wnt), chất ức chế Janus kinaza (như Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib), canxitonin cá hồi qua đường uống, SD-6010 (chất ức chế iNOS), vitamin D3 (cholecalciferol), collagen thủy phân, protein tạo hình xương 7 (BMP7), rusalatit axetat, cao toàn phần không xà phòng hóa dầu quả bơ/đậu nành (ASU), chất kháng viêm steroid, không phải steroid (NSAID), axit hyaluronic, kartogenin và TPX-100. Chất thứ hai này có thể là chất biệt hóa tế bào sụn có công thức (I) như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2015/175487. Tùy ý, dược phẩm này có thể bao gồm chất mang được dụng, như được mô tả ở trên.

Dược phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị có khoảng 1-1000 mg (các) thành phần hoạt tính cho đối tượng nặng khoảng 50-70 kg, hoặc khoảng 1-500 mg hoặc khoảng 1-250 mg hoặc khoảng 1-150 mg hoặc khoảng 0,5-100mg, hoặc khoảng 1-50 mg của các thành phần hoạt tính. Liều lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất, dược phẩm, hoặc tổ hợp của chúng, phụ thuộc vào loài của đối tượng, khối lượng cơ thể, tuổi và tình trạng bệnh cụ thể, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của chúng cần được điều trị. Bác sĩ, thầy thuốc lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng xác định lượng hữu hiệu của mỗi thành phần hoạt tính cần để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế sự tiến triển của rối loạn hoặc bệnh.

Tính chất liều lượng chỉ ra ở trên là các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* có thể chứng minh được bằng cách sử dụng thuận lợi là động vật có vú, *ví dụ*, chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ hoặc cơ quan, mô và chế phẩm được phân lập của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng *in vitro* ở dạng dung dịch, *ví dụ như*, dung dịch trong nước, và *in vivo* trong ruột, ngoài đường tiêu hóa, thuận lợi là trong tĩnh mạch, *ví dụ như*, dưới dạng huyền phù hoặc trong dung dịch trong nước. Liều dùng *in vitro* có thể nằm trong khoảng từ nồng độ khoảng 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Liều hữu hiệu để điều trị *in vivo* tùy thuộc vào đường dùng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1-500 mg/kg, hoặc trong khoảng từ khoảng 1-100 mg/kg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit bao gồm hai hoặc nhiều hơn hai được phẩm riêng rẽ, ít nhất là một trong số chúng chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, kit này bao gồm các phương tiện để giữ riêng rẽ được phẩm này, như vật chứa, chai được chia nhỏ, hoặc gói lá kim loại được chia nhỏ. Ví dụ về kit này là gói phòng, như thường được sử dụng để đóng gói viên nén, viên nang và dạng tương tự.

Kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng các dạng liều lượng khác nhau, ví dụ, đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để dùng được phẩm riêng rẽ ở các khoảng cách liều lượng khác nhau, hoặc để chuẩn độ được phẩm riêng rẽ đối với nhau. Để hỗ trợ cho sự tuân thủ, kit theo sáng chế thường bao gồm hướng dẫn sử dụng.

Trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác có thể được sản xuất và/hoặc được bào chế bởi cùng nhà sản xuất hoặc các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và trị liệu khác có thể được kết hợp cùng nhau trong liệu pháp kết hợp: (i) trước khi cung ứng sản phẩm kết hợp cho bác sĩ (*ví dụ* trong trường hợp kit bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác); (ii) bởi bản thân bác sĩ (hoặc theo sự hướng dẫn của bác sĩ) ngay trước khi dùng; (iii) ở bản thân bệnh nhân, *ví dụ* trong quá trình dùng tuần tự của hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nhiệt độ được nêu theo độ Celsius. Cấu trúc của sản phẩm cuối cùng, các hợp chất trung gian và nguyên liệu bắt đầu được xác nhận bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, *ví dụ như*, vi phân tích và đặc điểm quang phổ, *ví dụ như*, MS, IR, NMR. Các từ viết tắt được sử dụng là các từ thông thường trong lĩnh vực.

Tất cả các nguyên liệu bắt đầu, khối xây dựng, chất phản ứng, axit, bazơ, tác nhân khử nước, dung môi, và chất xúc tác dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có sẵn 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 (Houben-Weyl Tái bản lần thứ 4. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volume 21). Trừ khi được nêu cụ thể là khác, nguyên liệu bắt đầu thường có sẵn từ các nguồn thương mại, nhưng không bị giới hạn ở, TCI Fine Chemical (Nhật Bản), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), FCH Group (Ukraine), Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Fairlawn, N.J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Anh), Matrix Scientific (Hoa Kỳ), Enamine Ltd (Ukraine), Combi-Blocks, Inc. (San Diego, CA), Oakwood Products, Inc. Mỹ), Apollo Scientific, Ltd. (Anh).

Các ví dụ trong bản mô tả này chỉ để minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế như được yêu cầu bảo hộ. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế 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 như được thể hiện trong các ví dụ sau đây. Khi muốn, các nhóm bảo vệ thông thường được dùng để bảo vệ nhóm chức phản ứng theo thực hành tiêu chuẩn, ví dụ, xem T.W. Greene and P.G.M. Wuts trong "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991.

Các chữ viết tắt

Các chữ viết tắt như dùng trong bản mô tả này, được xác định như sau: "1x" là một lần, "2x" là hai lần, "3x" là ba lần, "°C" là độ Celsius, "aq" là có nước, "FCC" là sắc ký cột nhanh, "eq" là đương lượng hoặc các đương lượng, "g" là gam, "mg" là miligam, "L" là lít, "mL" là mililit, "μL" là microlit, "N" là bình thường, "M" là mol, "nM" là nanomol, "mol" là mol, "mmol" là milimol, "min" là phút, "h" hoặc "hrs" là giờ, "RT" là nhiệt độ phòng, "ON" là qua đêm, "atm" là atmofe, "psi" pao trên mỗi inơ vuông, "conc." là đặc, "sat" hoặc "sat'd" là bão hòa, "MW" là khối lượng phân tử, "mw" hoặc "μwave" là vi sóng, "mp" là điểm nóng chảy, "Wt" là khối lượng, "MS" hoặc "Mass Spec" là đo phổ khối, "ESI" là đo phổ khối ion hóa phun điện tử, "HR" là độ phân giải cao, "HRMS" là đo phổ khối độ phân giải cao, "LCMS" hoặc "LC-MS" là đo phổ khối sắc ký lỏng, "HPLC" là sắc ký lỏng cao áp, "RP HPLC" là HPLC pha đảo, "TLC" hoặc "tlc" là sắc ký lớp mỏng, "NMR" là phép đo phổ cộng hưởng từ nhân, "nOe" là phép đo hiệu ứng Overhauser nhân, "¹H" là proton, "δ" là delta, "s" là mức đơn, "d" là mức đôi,

"t" là mức ba, "q" là mức bốn, "m" là mức bội, "br" là rộng, "Hz" là héc, "ee" là "độ đôi đồng phân đối ảnh" và " α ", " β ", "R", "r", "S", "s", "E", và "Z" là các ký hiệu hóa học lập thể quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các chữ viết tắt sau đây dùng trong bản mô tả này dưới có nghĩa tương ứng:

AcOH	axit axetic
app	biểu kiến
ATP	adenosin 5'-triphosphat
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl triệt quang
BOC	butyl carboxy bậc bốn
BSA	albumin huyết thanh bò
cProp	xyclopropyl
DAST	dietylaminosulfur triflorua
dd	mức đôi của mức đôi
DCE	dicloetan
DCM	diclometan
DIEA	dietylisopropylamin
DME	1,4-dimetoxyetan
DMF	N,N-dimetylformamit
DMP	Dess-Martin periodinan
DMSO	dimetylsulfoxit
EDTA	axit etylendiamin tetraaxetic
ESI	ion hóa phun điện tử
Et ₃ N-3HF	trietylamin trihydroflorua
EtOAc	etyl axetat
HCl	axit clohydric
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit

MeOH	metanol
MHz	megahec
MTBE	metyl tert-butyl ete
m/z	tỉ lệ khối lượng với điện tích
NBS	N-bromosucxinimit
NMO	N-metylmorpholin N-oxit
PE	ete dầu mỏ
ppm	phần triệu
pTsOH	axit p-toluensulfonic
<i>rac</i> -	triệt quang
Rt	thời gian lưu
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
Tris·HCl	aminotris(hydroxymetyl)metan hydroclorua
XtalFluor-E	(Dietylamino)diflosulfoni tetrafloborat
Trang thiết bị	

Phương Pháp LCMS Dùng Trong Việc Xác Định Đặc Điểm Của Các Ví Dụ

LC/MS phân tích được thực hiện trên hệ thống Agilent bằng cách sử dụng phần mềm ChemStation. Hệ thống này gồm:

- Hai bơm thành phần Agilent G1312
- Bộ Lấy Mẫu Tự Động Giếng Đĩa Agilent G1367
- Khoang Cột Ôn Nhiệt Agilent G1316
- Bộ Phát Hiện Mảng Điôt Agilent G1315
- Máy Đo Phổ Khối Agilent 6140/6150
- Bộ Phát Hiện Tán Xạ Ánh Sáng Bay Hơi SOFTA

Điều kiện phương pháp điển hình như sau:

- Tốc độ dòng: 0,9ml/phút

- Cột: cột 1,8 μ m 2,1x50mm Waters Aquity HSS T3 C18
- Pha động A: Nước+0,05% TFA
- Pha động B: Axetonitril+0,035% TFA
- Thời gian chạy: 2,25 phút
- Phương pháp A: Trừ khi được chỉ ra là khác, hệ thống này chạy gradien từ 10% B đến 90% B trong 1,35 phút. Rửa 0,6 phút ở 100% B theo gradien. Thời gian còn lại của phương pháp đưa hệ thống trở lại điều kiện ban đầu.
- Phương pháp B: Hệ thống này bắt đầu gradien tại 20% B hơn là 10% B.
- Phương pháp C: Hệ thống này bắt đầu gradien tại 30% B hơn là 10% B.
- Phương pháp D: Hệ thống này bắt đầu gradien tại 40% B hơn là 10% B.

Phép đo khối phổ thông thường quét trong khoảng từ 100 đến 1000 amu.

Phương pháp NMR

Phổ proton được ghi lại trên Bruker AVANCE II 400 MHz với Bộ dò cryo QNP 5 mm hoặc Bruker AVANCE III 500 MHz với bộ dò QNP 5 mm trừ khi có chỉ dẫn khác. Sự chuyển dịch hóa học được báo cáo theo ppm so với dimetyl sulfoxit (δ 2,50), cloform (δ 7,26), metanol (δ 3,34), diclometan (δ 5,32), axeton (δ 2,05), hoặc axetonitril (δ 1,94). Lượng nhỏ của mẫu khô (2-5 mg) được hòa tan trong dung môi đã được đơteri hóa thích hợp (0,6 ml).

Phương Pháp ISCO Dừng Trong Việc Tinh Chế của Các Ví Dụ

Sắc ký nhanh ISCO được thực hiện trên hệ thống Teledyne COMBIFLASH® với các cột RediSep® silic dioxit được đóng gói trước.

Phương Pháp HPLC Điều Chế Dừng Trong Việc Tinh Chế của Các Ví Dụ

HPLC điều chế được thực hiện trên hệ thống Waters Autoprep bằng cách sử dụng phần mềm MassLynx và FractionLynx. Hệ thống này gồm:

- Máy thu gom phân đoạn/Máy lấy mẫu tự động Waters 2767
- Bơm hai thành phần Waters 2525
- Bơm điều chế Waters 515
- Đầu dò tia UV bước sóng kép Waters 2487
- Máy đo phổ khối Waters ZQ

Điều kiện phương pháp điển hình như sau:

- Tốc độ dòng: 100ml/phút
- Cột: Cột 10 μm 19x50mm Waters Atlantis T3 C18
- Thể tích tiêm: 0-1000 μL
- Pha động A: Nước+0,05% TFA
- Pha động B: Axetonitril+0,035% TFA
- Thời gian chạy: 4,25 phút

Hệ thống này chạy gradien từ X% B đến Y% B là thích hợp cho các ví dụ trong 3 phút sau đó là 0,25 phút giữ tại các điều kiện bắt đầu. Rửa 0,5 phút ở 100% B theo gradien. Thời gian còn lại của phương pháp đưa hệ thống trở lại điều kiện ban đầu. Việc thu gom phân đoạn được bắt đầu bằng sự phát hiện khối qua phần mềm FractionLynx.

Phương Pháp HPLC Điều Chế Không Đối Xứng Dùng Trong Việc Tinh Chế của Các Ví Dụ

Việc sàng lọc SFC không đối xứng được thực hiện trên hệ thống Thar Instruments Prep Investigator được ghép nối với máy đo phổ khối Waters ZQ. Hệ thống Thar Prep Investigator gồm có:

- Máy lấy mẫu tự động Leap HTC PAL
- Môđun phân phối dịch Thar (0 đến 10mL/phút)
- Lò cột vị trí Thar SFC 10
- Waters 2996 PDA
- Máy phát hiện không đối xứng Jasco CD-2095
- Máy điều hòa áp suất trở lại tự động Thar

Tất cả các thành phần Thar là một phần của dây chuyền SuperPure Discovery Series. Hệ thống này chảy tại 2mL/phút (4mL/phút đối với cột WhelkO-1) và được giữ tại 30 °C. Áp suất đồng kháng hệ thống được đặt đến 125bar. Mỗi mẫu được sàng lọc qua pin của sáu cột 3 μm :

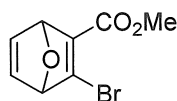
- 3 μm 4,6x50mm ChiralPak AD
- 3 μm 4,6x50mm ChiralPak OD
- 3 μm 4,6x50mm ChiralPak OJ
- 5 μm 4,6x250mm Whelk O-1
- 3 μm 4,6x50mm ChiralPak AS
- 3 μm 4,6x50mm Lux-xenluloza-2

Hệ thống chạy gradien từ 5% đồng dung môi đến 50% đồng dung môi trong 5 phút sau đó là 0,5 phút giữ ở 50% đồng dung môi, chuyển đổi trở lại 5% đồng dung môi và 0,25 phút giữ ở điều kiện ban đầu. Ở giữa mỗi gradien là phương pháp làm cân bằng 4 phút mà chảy 5% đồng dung môi qua cột tiếp theo để được sàng lọc. Các dung môi điển hình được sàng lọc là MeOH, MeOH+20mM NH₃, MeOH+0,5%DEA, IPA, và IPA+20mM NH₃. Một quy trình phân tách được phát hiện bằng cách sử dụng một trong các phương pháp gradien, phương pháp đẳng dòng có thể được phát triển, và nếu cần, được tăng quy mô tinh chế trên hệ thống Thar Prep80.

Các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1c-1j được điều chế theo các quy trình chung trong sơ đồ 1.

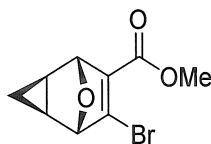
Hợp chất trung gian 1c. Metyl 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat



Bước A: Dung dịch có khuấy chứa metyl propiolat (200 g, 2,38 mol, 198 mL) trong axeton (2,50 L) được bổ sung AgNO₃ (36,4 g, 214mmol, 36,0 mL). Sau 5 phút, NBS (445 g, 2,50 mol) được bổ sung từng phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, chất lọc được cô, và phần cặn được tán nhỏ bằng 10% EtOAc/PE (1500 mL), và chất lọc được cô lại. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0-5% EtOAc/PE) để thu được metyl 3-bromopropiolat (1b) dưới dạng dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: Dung dịch chứa metyl 3-bromopropiolat (1b, 200 g, 1,23 mol), furan (419 g, 6,15 mol, 445 mL) trong toluen (2,50 L) được khử khí bằng cách cho qua khí nitơ thông qua bình phản ứng trong 2 phút tại 0 °C, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 90 °C trong 72 giờ để thu được dung dịch màu đen. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (2-5% EtOAc/PE) để thu được metyl 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat. Bón mề được tinh chế riêng rẽ và được kết hợp để thu được metyl 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat (1c) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,25 – 7,17 (m, 2H), 5,70 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,33 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,82 – 3,75 (m, 3H).

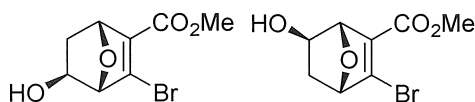
Hợp chất trung gian 1d. Metyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat



Bước C: Dung dịch chứa axit 2,2,2-tricloroaxetic (91,2 g, 558 mmol, 56,3 mL) trong 1,2-dicloetan (300 mL) được bổ sung vào dung dịch được làm nguội chứa dietyl kẽm (1 M, 558 mL, 558 mmol) trong 1,2-dicloetan (1200 mL) tại -45 °C. Dung dịch này được làm ấm đến 0 °C và được khuấy trong 20 phút. Diiodometan (150 g, 558 mmol, 45,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được cho phép khuấy tại 0 °C trong thêm 10 phút. Dung dịch chứa metyl 3-bromo-7-oxabixyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat (1c, 60,0 g, 260 mmol) trong 1,2-dicloetan (300 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng mà được khuấy tại 15 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 1 M HCl (1200 mL) và pha nước được chiết bằng DCM (2000 mL 2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO₃ nước bão hòa (1000 mL), nước muối (1000 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô để thu được dầu màu vàng. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột (0-10% EtOAc/PE) để thu được metyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (1d) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,89 – 4,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,58 – 1,52 (m, 2H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 1e

Metyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và Metyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat

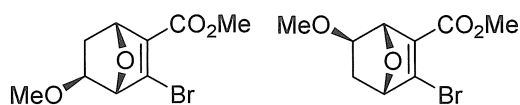


Bước D: Dung dịch chứa metyl 3-bromo-7-oxabixyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat (1c, 130 g, 563 mmol, 1,00 eq) trong THF (800 mL) được xử lý bằng BH₃-THF (1 M, 563 mL, 563 mmol) và được khuấy tại 0 °C trong 2 giờ. Dung dịch chứa đệm phosphat, pH=7 (1000 mL) được bổ sung theo giọt, sau đó hỗn hợp của H₂O₂ (270 mL, 2,81 mol, 30% v/v) và NaOH (2 M, 338 mL, 676 mmol) được bổ sung từ từ và hỗn

hợp được khuấy tại 0 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (500 mL 3x), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHSO₃ nước bão hòa (500 mL 2x), nước muối (500 mL), được làm khô (Na₂SO₄) và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (2-50% EtOAc/PE) để thu được sản phẩm mong muốn. Hai mẻ được kết hợp để thu được 1e là hỗn hợp 1,3:1 của các đồng phân vùng rượu hơn là sản phẩm 5-hydroxy dưới dạng chất rắn màu vàng. Hỗn hợp 1,3:1 của các đồng phân vùng rượu: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,25 – 5,02 (m, 1H), 4,94 – 4,74 (m, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 3,80 – 3,78 (m, 3H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 1f

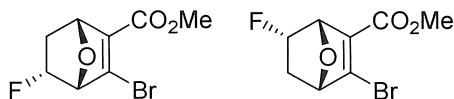
Metyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và Metyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat



Bước E: Huyền phù của 1e (500mg, 2,01 mmol) và bạc oxit (465 mg, 2,01 mmol) trong axetonitril (5 mL) tại nhiệt độ phòng được xử lý bằng iodometan (0,125 mL, 2,01 mmol) và được làm ấm tại 80 °C trong 16 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm celite. Dung môi được cô và cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng hexan và EtOAc để thu được 1f là hỗn hợp của metoxy các đồng phân vùng. LC-MS: Rt = 1,25 phút; MS m/z [M+H]⁺ 263,0.

Hợp chất trung gian 1g

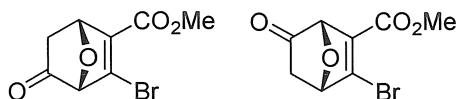
Metyl (1R,4S,5R)-3-bromo-5-flu-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và Metyl (1S,4S,6S)-3-bromo-6-flu-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat



Bước F: Dung dịch chứa 1e (1,00g, 4,02mmol) trong DCM (80 mL) tại nhiệt độ phòng được xử lý bằng DAST (3,71 mL, 28,1 mmol) và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng FCC (0-50% EtOAc/DCM) để thu được 1g là hỗn hợp của các đồng phân vùng flu. LC-MS: Rt = 1,15 phút; MS m/z [M+H]⁺ 251,1.

Hợp chất trung gian 1h

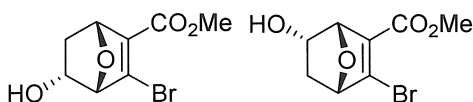
Metyl 3-bromo-5-oxo-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và metyl 3-bromo-6-oxo-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat



Bước G: Dung dịch chứa 1e (2,00g, 8,03 mmol) trong DCM (40 mL) tại 0 °C được xử lý theo phần bằng chất phản ứng Dess-Martin (10,2 g, 24,1 mmol) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được làm mát đến 0 °C và được làm dừng bằng dung dịch của natri bicacbonat nước bão hòa. Lớp nước được rửa bằng DCM x3. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit để thu được 1h là hỗn hợp của các đồng phân vùng xeton. LC-MS: Rt = 1,10 phút; MS m/z [M+H]⁺ 246,9.

Hợp chất trung gian 1i

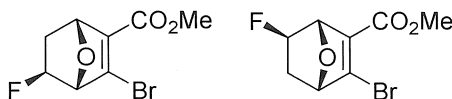
Metyl (1R,4S,5R)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và Metyl (1S,4S,6S)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat



Bước H: Dung dịch chứa 1h (50,0mg, 0,202mmol) trong THF (2 ml) tại nhiệt độ phòng được xử lý bằng NaBH₄ (15,3 mg, 0,405mmol) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và NH₄Cl nước bão hòa, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc, và được cô để thu được 1i là hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu. LC-MS: Rt = 0,57 phút; MS m/z [M+H]⁺ 249,0.

Hợp chất trung gian 1j

Metyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-flu-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và Metyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-flu-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat

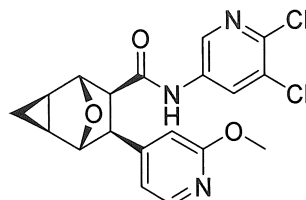


Bước I: Dung dịch chứa 1i (3,70 g, 14,9 mmol) trong DCE (74 ml) được xử lý bằng triethylamin trihydroflorua (7,26 ml, 44,6 mmol) và sau đó là XtalFluor-E (6,83 g, 29,7 mmol) và được làm ấm tại 80 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng NaHCO₃ nước bão hòa và nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc, và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được 1j là hỗn hợp của các đồng phân vùng flo. LC-MS: Rt = 1,18 phút; MS m/z [M+H]⁺ 251,1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trừ khi được chỉ ra là khác, các ví dụ được mô tả dưới đây gồm hỗn hợp của các đồng phân đối quang; và trong một số ví dụ, hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu, flo, hoặc metoxy. Trong trường hợp hỗn hợp của các đồng phân vùng, cấu trúc và tên cho đồng phân vùng chính được đưa ra với tỉ lệ xấp xỉ của các đồng phân vùng.

Ví dụ 1: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế từ methyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (Hợp chất trung gian 1d) sử dụng các Bước A-C như trong Sơ đồ 2.

Bước A: Dung dịch có khuấy chứa 1d (4,70 g, 19,2mmol) trong THF (25 mL) và nước (6 mL) tại 0 °C được bổ sung axit axetic (4,40 mL) và Zn theo phần (5,00g, 77,0 mmol). Huyền phù đặc phản ứng được khuấy đến nhiệt độ phòng trong 15 phút. Phản ứng được lọc và được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa đến pH 7. Hợp chất này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi được cô và được làm khô trong chân không. Hợp chất thô (1S,2S,4R,5R)-methyl 8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: Rt = 1,16 phút; MS m/z [M+H]⁺ 167,1.

Bước B: Hỗn hợp của (1S,2S,4R,5R)-metyl 8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (500mg, 3,01 mmol), axit (2-metoxypyridin-4-yl)boronic (598mg, 3,91 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (187 mg, 0,301 mmol), clo(1,5-xyclooctadien)rodi(I) dime (74,0mg, 0,150 mmol) và kali cacbonat (208mg, 1,50 mmol) trong dioxan (10 mL) và nước (2,5 mL) được gia nhiệt tại 100 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Nguyên liệu được lấy trong celite và dung môi được cô. Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit tạo ra (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-metyl 7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxylat (*cis*) và (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-metyl 7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxylat (*trans*). *cis* LC-MS: Rt = 1,15 phút; MS m/z [M+H]⁺ 276,1. *trans* LC-MS: Rt = 1,26 phút; MS m/z [M+H]⁺ 276,1.

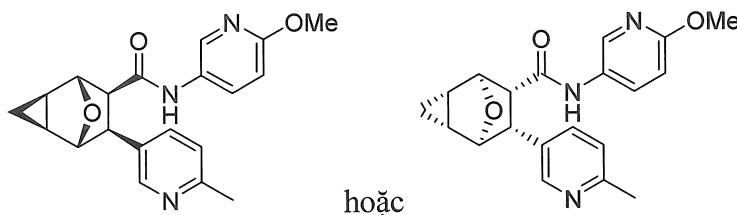
Bước C: Dung dịch có khuấy chứa 5,6-diclopyridin-3-amin (68,0mg, 0,418 mmol) trong toluen khan (2 mL) tại 0 °C trong nitơ được bổ sung trimetyl nhôm trong toluen (2 M, 0,623 mL, 1,25mmol). Sau 10 phút, bể đá được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút. (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-metyl 7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxylat (115 mg, 0,418 mmol) được bổ sung dưới dạng chất rắn và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được gia nhiệt đến 80 °C qua đêm. Phản ứng được làm mát đến 0 °C và được làm dừng bằng metanol. Dung môi được loại bỏ trong luồng nitơ. Chất rắn được hấp thu trong metanol và được lọc qua tấm celite. Dung môi được cô, hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit để thu được (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,38 phút; MS m/z [M+H]⁺ 406,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 2H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H). Ví dụ 2: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-metylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit

Ví dụ 2 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 sử dụng metyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (Hợp chất trung gian 1d) và axit (6-metylpyridin-3-yl)boronic trong bước B và 6-metoxypyridin-3-amin trong bước C. LC-MS: Rt = 0,95 phút; MS m/z [M+H]⁺ 352,0. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,550 2 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 - 6,57 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36 - 1,29 (m, 1H), 1,29 - 1,24 (m, 1H), 0,44 - 0,38 (m, 1H), 0,20 - 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 3 và 4 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-methylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-methylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-methylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm Xenluloza-2 @ 30 °C

Pha Động: 70% CO₂ / 30% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

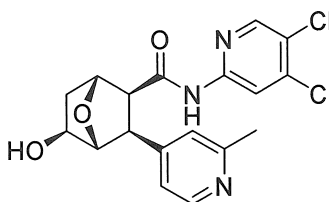
Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,64 phút LC-MS: Rt = 1,00 phút; MS m/z [M+H]⁺ 352,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36 - 1,30 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 1H), 0,44 - 0,38 (m, 1H), 0,20 - 0,15 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 3,30 phút LC-MS: R_t = 1,00 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 352,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,30 – 1,21 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,20 – 0,15 (m, 1H).

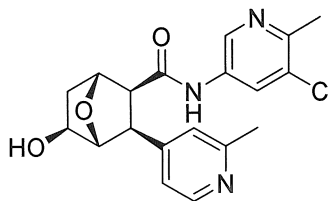
Ví dụ 5-13 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 sử dụng methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và các axit boronic/este khác nhau trong bước B và các anilin khác nhau trong bước C để thu được hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 5: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(4,5-diclopyridin-2-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



LC-MS: R_t = 0,62 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 394,1.

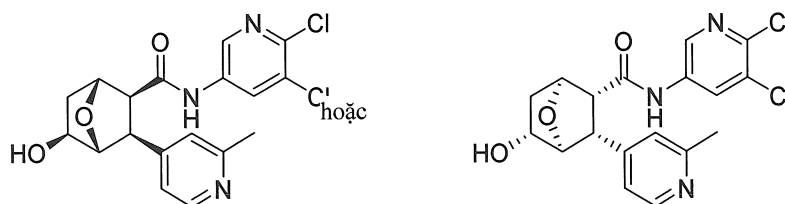
Ví dụ 6: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5-clo-6-methylpyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



LC-MS: R_t = 0,53 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 374,1. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,95 – 4,92 (m, 1H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,04 – 4,00 (m, 1H), 3,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,50 – 1,44 (m, 1H). Hỗn hợp ~6:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 7 và 8 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

Pha Động: 65% CO₂ / 35% MeOH+0,5% isopropylamin

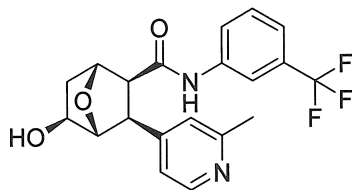
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,28 phút LC-MS: Rt = 0,95 phút; MS m/z [M+H]⁺ 394,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,52 – 1,43 (m, 1H).

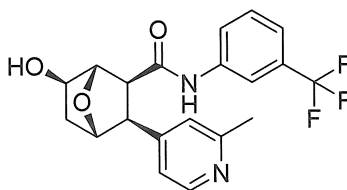
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,85 phút LC-MS: Rt = 0,95 phút; MS m/z [M+H]⁺ 394,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,52 – 1,43 (m, 1H).

Ví dụ 9: (1R,2S,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: $R_t = 1,04$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 393,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,10 – 8,07 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,88 – 4,82 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 1H), 3,27 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,51 – 1,43 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 10: (1S,2S,3S,4S,6R)-6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



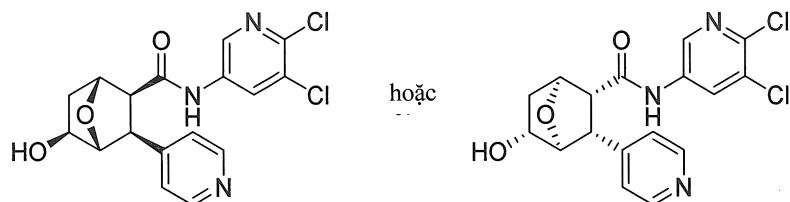
LC-MS: $R_t = 1,00$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 393,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1H), 4,97 – 4,91 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,51 – 4,47 (m, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,24 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,53 – 1,45 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 11: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid.

LC-MS: $R_t = 0,92$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 381,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,30 – 8,27 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,36 – 3,29 (m, 1H), 3,09 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 11a: (tương ứng với đỉnh 1)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 10) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

Pha Động: 65% CO₂ / 35% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

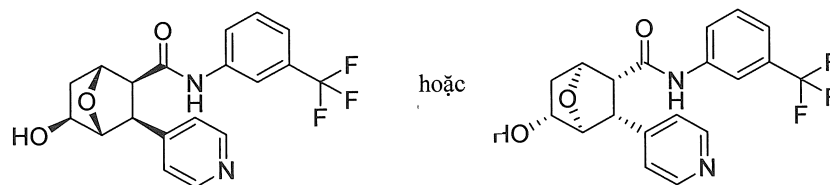
Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,74 phút LC-MS: Rt = 0,92 phút; MS m/z [M+H]⁺ 381,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,30 – 8,26 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,88 – 4,82 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,36 – 3,31 (m, 1H), 3,09 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,53 – 1,43 (m, 1H).

Ví dụ 12: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

LC-MS: Rt = 0,96 phút; MS m/z [M+H]⁺ 379,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,27 – 8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 4H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,90 – 4,83 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,34 – 3,31 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 12a: (tương ứng với đỉnh 1)

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflormethyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid hoặc (1S,2R,3R,4S,5R)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflormethyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflormethyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid (Ví dụ 11) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tột hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

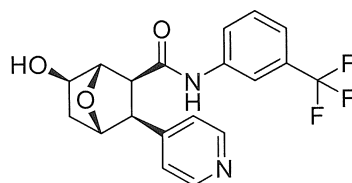
Pha Động: 95-50% CO₂ / 5-50% MeOH+0,5% isopropylamin trong 5 phút

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 2,59 phút LC-MS: Rt = 0,96 phút; MS m/z [M+H]⁺ 379,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,27 – 8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 4H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,90 – 4,83 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,34 – 3,31 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 1H).

Ví dụ 13: (1S,2S,3S,4S,6R)-6-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflormethyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid

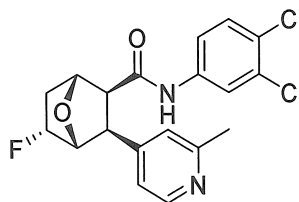


LC-MS: Rt = 0,84 phút; MS m/z [M+H]⁺ 379,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,26 – 8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 4H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52 – 4,49 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,32 – 3,29

(m, 1H), 3,07 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

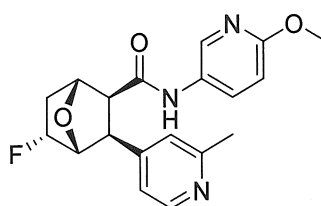
Ví dụ 14-16 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 sử dụng methyl (1R,4S,5R)-3-bromo-5-flu-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6S)-3-bromo-6-flu-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1g) và các axit boronic/este khác nhau trong bước B và các anilin khác nhau trong bước C.

Ví dụ 14: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flu-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



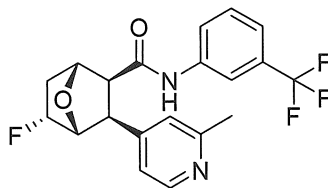
LC-MS: $R_t = 1,16$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,2. Hỗn hợp của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 15: (1R,2S,3S,4R,5R)-5-flu-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: $R_t = 0,42$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 358,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 5,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 – 7,09 (m, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 5,29 – 5,08 (m, 1H), 4,90 – 4,84 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 3,94 – 3,89 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 – 2,13 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

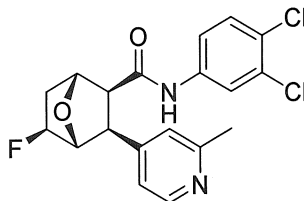
Ví dụ 16: (1R,2S,3S,4R,5R)-5-flu-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,14 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 5,29 – 5,08 (m, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,70 – 4,64 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

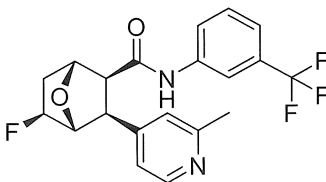
Ví dụ 17-23 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 sử dụng methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-flo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-flo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1j) và các axit boronic/este khác nhau trong bước B và các anilin khác nhau trong bước C.

Ví dụ 17: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



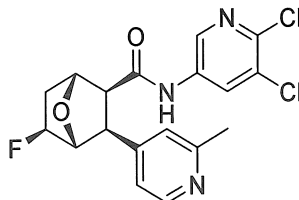
LC-MS: Rt = 1,19 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,24 – 5,08 (m, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 3,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,85 – 1,70 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 18: (1R,2S,3S,4R,5S)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



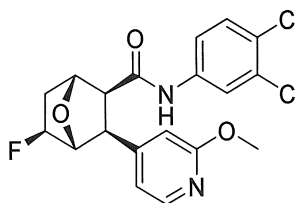
LC-MS: Rt = 1,15 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,2. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,15 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,15 – 4,98 (m, 1H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 3,36 – 3,30 (m, 1H), 3,07 – 3,02 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 19: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



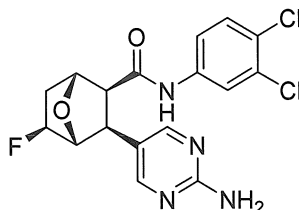
LC-MS: Rt = 1,06 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 396,1. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,20 – 8,14 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,14 – 4,97 (m, 1H), 5,03 – 5,01 (m, 1H), 4,73 – 4,68 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,07 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H). >20:1 hỗn hợp của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 20: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



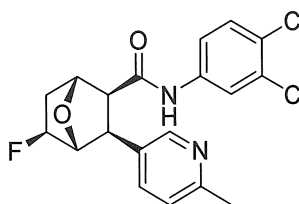
LC-MS: Rt = 1,36 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 411,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 5,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,23 – 5,08 (m, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 21: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



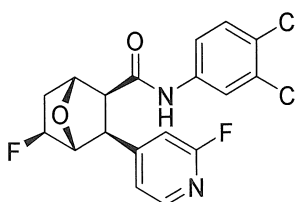
LC-MS: Rt = 1,14 phút; MS m/z [M+H]⁺ 397,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,23 – 5,05 (m, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 3,19 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,81 – 1,63 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 22: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,23 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,26 – 5,10 (m, 1H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 3,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 23: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,40 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 399,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,25 – 5,07 (m, 1H), 4,97 – 4,94 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 3,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 24: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ methyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (Hợp chất trung gian 1d) sử dụng các Bước A-C như trong Sơ đồ 3.

Bước A: Dung dịch có khuấy chứa 3,4-dicloanilin (568mg, 3,51 mmol) trong toluen khan (10 mL) tại 0 °C trong nitor được bổ sung trimetyl nhôm trong toluen (2 M, 3,90 mL, 7,79 mmol). Sau 10 phút, bể đá được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được làm mát lại đến 0 °C và 1d (955 mg, 3,90 mmol, được hòa tan trong 2 mL toluen) được bổ sung và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Phản ứng được làm mát đến 0 °C và được làm dừng bằng dung dịch của NH₄Cl nước bão hòa và metanol. Huyền phù được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan và được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit sử dụng DCM và EtOAc để thu được (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,63 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 373,9. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 1,70 – 1,66 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,42 – 1,39 (m, 1H), 1,02 – 0,98 (m, 1H).

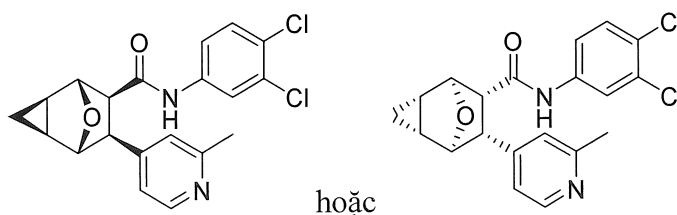
Bước B: Dung dịch có khuấy chứa (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxamit (525 mg, 1,40 mmol) trong THF (10 mL) và nước (2,5 mL) tại 0 °C được bổ sung axit axetic (0,321 mL) và Zn theo phần (366 mg, 5,60 mmol). Huyền phù đặc phản ứng được khuấy đến nhiệt độ phòng trong 15 phút. Phản ứng được lọc và được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa đến pH ~7. Hợp chất này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối

và được làm khô qua natri sulfat khan và được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit (hexan:EtOAc) để thu được (1S,2S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,54 phút; MS m/z [M+H]⁺ 296,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 3H), 0,96 – 0,90 (m, 1H).

Bước C: Hỗn hợp của (1S,2S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxamit (150mg, 0,507 mmol), 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (133 mg, 0,608 mmol), 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaptalen (32 mg, 0,051 mmol), clo(1,5-xyclooctadien)rodi(I) dime (12 mg, 0,025mmol) và kali cacbonat (35 mg, 0,253 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và nước (0,5 mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng tại 100 °C trong 1 giờ. Phản ứng thô được lấy trong celite và dung môi được cô đến khô kiệt. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit sử dụng DCM và EtOAc để thu được (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit (Ví dụ 23) và (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit (*trans*). LC-MS: Rt = 1,29 phút; MS m/z [M+H]⁺ 389,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,35 – 1,23 (m, 2H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 24a và 24b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit (Ví dụ 23) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

Pha Động: 85% CO₂ / 15% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

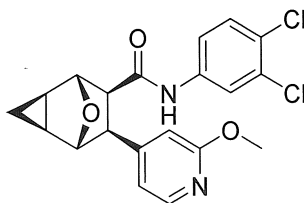
Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 2,80 phút Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,06 phút; MS m/z [M+H]⁺ 388,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 2H), 0,43 - 0,39 (m, 1H), 0,22 - 0,16 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 3,26 phút Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,06 phút; MS m/z [M+H]⁺ 388,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 2H), 0,43 - 0,39 (m, 1H), 0,22 - 0,16 (m, 1H).

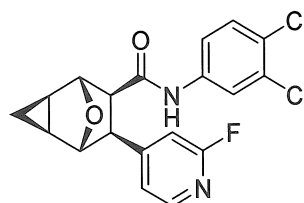
Ví dụ 25-46 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 23 sử dụng methyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (Hợp chất trung gian 1d) và các anilin khác nhau trong bước A và các este/axit boronic khác nhau trong bước C.

Ví dụ 25: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



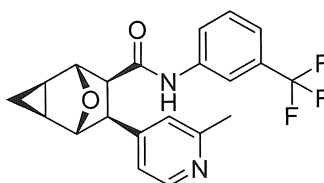
Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,40 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 405,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 5,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 5,4, 1,4$ Hz, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,29 – 1,24 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,21 – 0,14 (m, 1H).

Ví dụ 26: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-flopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,63 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 393,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,36 – 1,25 (m, 2H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,23 – 0,18 (m, 1H).

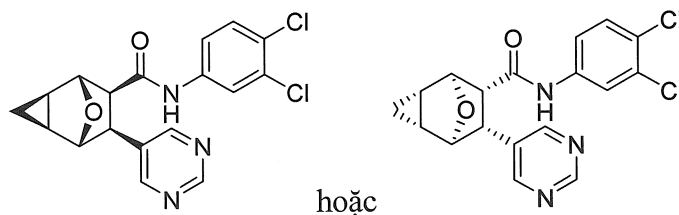
Ví dụ 27: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-metylpýridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,29 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 389,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,47 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 2H), 0,44 – 0,41 (m, 1H), 0,21 – 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 28 và 29 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IB @ 30 °C

Pha Động: 75% CO₂ / 25% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

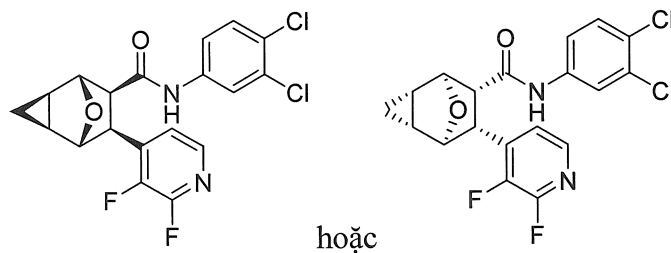
Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,28 phút Phương pháp C LC-MS: Rt = 1,03 phút; MS m/z [M+H]⁺ 375,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 0,45 - 0,40 (m, 1H), 0,24 - 0,18 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,76 phút Phương pháp C LC-MS: Rt = 1,03 phút; MS m/z [M+H]⁺ 375,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 0,45 - 0,40 (m, 1H), 0,24 - 0,18 (m, 1H).

Ví dụ 30 và 31 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IA @ 30 °C

Pha Động: 85% CO₂ / 15% MeOH+0,5% isopropylamin

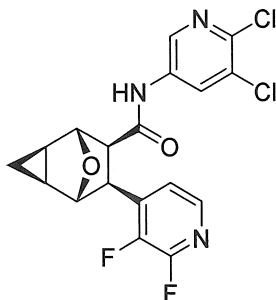
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 2,63 phút Phương pháp D LC-MS: Rt = 1,23 phút; MS m/z [M+H]⁺ 410,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,24 – 0,19 (m, 1H).

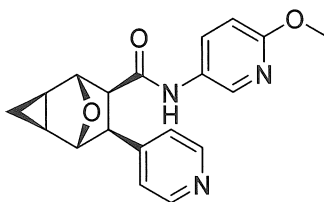
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 3,19 phút Phương pháp D LC-MS: Rt = 1,23 phút; MS m/z [M+H]⁺ 410,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,24 – 0,19 (m, 1H).

Ví dụ 32: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



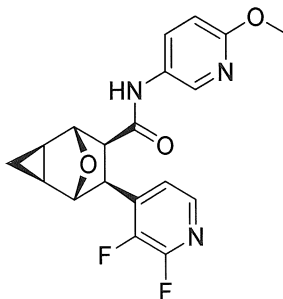
Phương pháp C LC-MS: Rt = 1,29 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 411,8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,43 – 1,37 (m, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,25 – 0,19 (m, 1H).

Ví dụ 33: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 0,92 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 338,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,76 (dd, $J = 2,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,75 (dt, $J = 9,6, 0,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 2H), 0,47 – 0,41 (m, 1H), 0,25 – 0,18 (m, 1H).

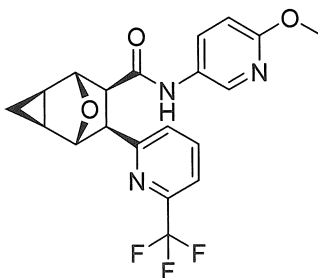
Ví dụ 34: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp C LC-MS: Rt = 0,89 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 373,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J =$

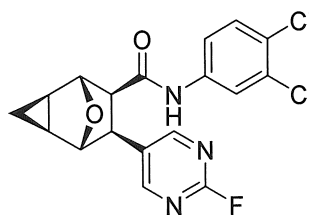
4,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,9, 0,7$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,88 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,34 – 1,29 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,23 – 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 35: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



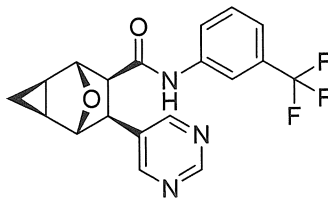
LC-MS: $R_t = 1,47$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 406,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 7,90 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,78 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 1,31 – 1,26 (m, 1H), 0,46 – 0,41 (m, 1H), 0,23 – 0,18 (m, 1H).

Ví dụ 36: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-flopyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



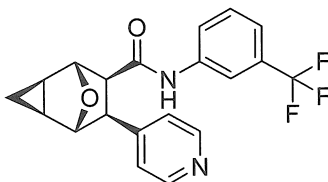
Phương pháp B LC-MS: $R_t = 1,50$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 394,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,66 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,37 – 1,26 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 1H), 0,25 - 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 37: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(pyrimidin-5-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



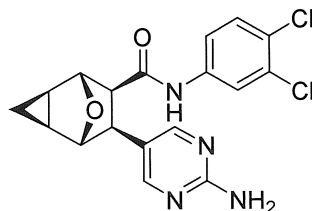
LC-MS: Rt = 1,41 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 376,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 0,46 - 0,41 (m, 1H), 0,23 - 0,18 (m, 1H).

Ví dụ 38: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



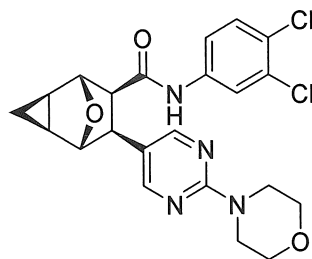
LC-MS: Rt = 1,28 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 375,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,79 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,37 - 1,32 (m, 1H), 1,31 - 1,26 (m, 1H), 0,46 - 0,40 (m, 1H), 0,22 - 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 39: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



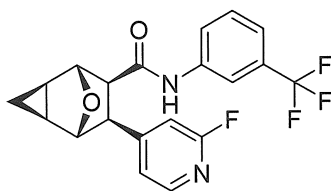
LC-MS: Rt = 1,24 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 391,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,33 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,26 - 1,20 (m, 1H), 0,42 - 0,37 (m, 1H), 0,20 - 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 40: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



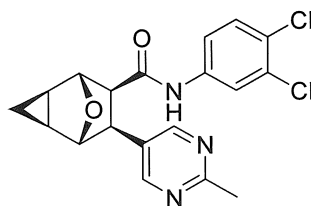
LC-MS: Rt = 1,55 phút; MS m/z [M+H]⁺ 461,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,48 (s, 8H), 3,39 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 0,44 - 0,38 (m, 1H), 0,21 - 0,14 (m, 1H).

Ví dụ 41: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-flopyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,58 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,62 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 1H), 0,23 - 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 42: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,35 phút; MS m/z [M+H]⁺ 390,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz,

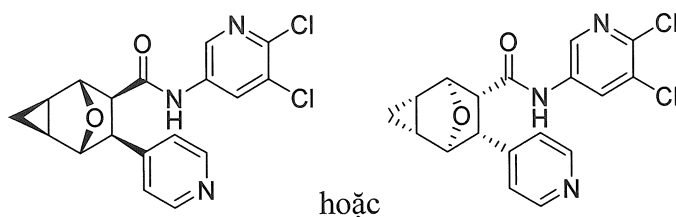
1H), 6,98 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,37 – 1,31 (m, 1H), 1,30 – 1,25 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 43: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit

LC-MS: Rt = 1,17 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 376,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 2H), 8,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 0,46 – 0,42 (m, 1H), 0,26 – 0,18 (m, 1H).

Ví dụ 43a và 43b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit (Ví dụ 43) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 30 x 250 mm IC @ 30 °C

Pha Động: 65% CO₂ / 35% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

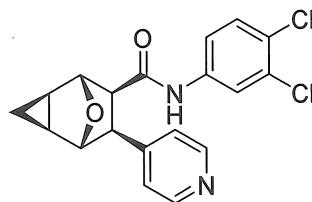
Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,64 phút LC-MS: Rt = 1,17 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 376,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 2H), 8,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H),

3,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 0,46 – 0,42 (m, 1H), 0,26 – 0,18 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,80 phút LC-MS: $R_t = 1,17$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 376,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 2H), 8,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 0,46 – 0,42 (m, 1H), 0,26 – 0,18 (m, 1H).

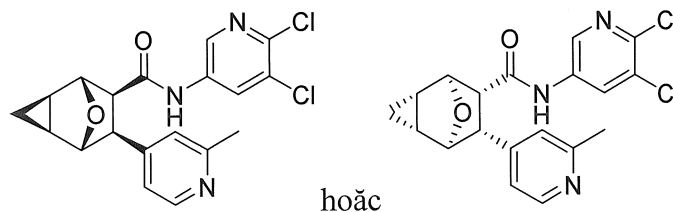
Ví dụ 44: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: $R_t = 1,27$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 375,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,29 – 8,25 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 1,37 – 1,31 (m, 1H), 1,31 – 1,25 (m, 1H), 0,45 – 0,38 (m, 1H), 0,24 – 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 45 và 46 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

Pha Động: 70% CO₂ / 30% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,50 phút LC-MS: Rt = 1,19 phút; MS m/z [M+H]⁺ 390,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,36 - 1,26 (m, 2H), 0,45 - 0,39 (m, 1H), 0,22 - 0,16 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,54 phút LC-MS: Rt = 1,19 phút; MS m/z [M+H]⁺ 390,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,36 - 1,26 (m, 2H), 0,45 - 0,39 (m, 1H), 0,22 - 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 47: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) sử dụng các Bước A-C như trong Sơ đồ 3.

Bước A: Dung dịch có khuấy chứa 3,4-dicloanilin (44,0 g, 271 mmol) trong toluen khan (100 mL) tại 0 °C trong nitor được bổ sung trimetyl nhôm trong toluen (2 M, 313 mL, 626 mmol). Sau 10 phút, bể đá được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được làm mát trở lại đến 0 °C và hỗn hợp của methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e, 26,0 g, 104mmol) trong 600 mL toluen được bổ sung và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Phản ứng được làm mát đến 0 °C và được làm dừng từ từ bằng amoni clorua nước bão hòa (500 ml). Huyền phù được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc (500 mL 3x) và metanol (100 mL 2x). Lốp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH₄Cl nước bão hòa (300 mL), nước (300 mL), nước muối (300 mL) và được

làm khô qua natri sulfat khan. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit sử dụng PE và EtOAc để thu được hỗn hợp của (1R,4S,5S)-3-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamid và (1S,4S,6R)-3-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamid dưới dạng hỗn hợp 2:1 của các đồng phân vùng rượu có lợi cho sản phẩm 5-hydroxy dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,79 – 7,78 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 5,38 – 5,36 (m, 0,7H), 5,18 – 5,17 (m, 0,3H), 5,02 – 5,01 (m, 0,3H), 4,88 – 4,86 (m, 0,7H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 2,22 – 2,19 (m, 0,7H), 2,15 – 2,08 (m, 0,3H), 1,74 – 1,69 (m, 1H), 0,89 – 0,85 (m, 1H).

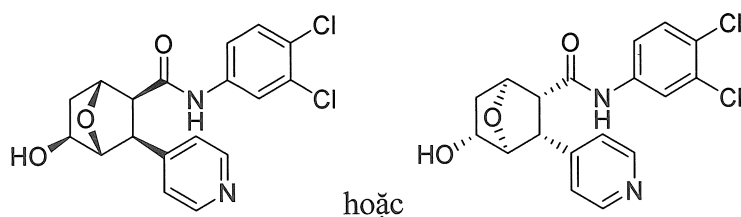
Bước B: Dung dịch có khuấy chứa hỗn hợp của (1R,4S,5S)-3-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamid và (1S,4S,6R)-3-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamid (14,5 g, 38,3 mmol) trong THF (240 mL) và H_2O (60 mL) tại 0 °C được bổ sung AcOH (18,0 mL) và bột Zn (20,0 g, 306 mmol). Huyền phù đặc phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được lọc và được trung hòa bằng natri bicacbonat nước bão hòa đến pH 7. Hợp chất này được chiết bằng etyl axetat (200 mL 3x). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (200 mL), nước muối (100 mL) và được làm khô qua natri sulfat khan và được cô. Chất rắn tạo thành được tán nhỏ bằng MTBE (30 mL), sau đó được lọc để thu gom chất rắn để thu được hỗn hợp đồng phân vùng của (1R,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamid và (1S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamid dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,12 (s, 1H), 8,03 – 8,02 (d, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,09 – 7,07 (d, 1H), 5,15 – 5,08 (m, 2H), 4,87 – 4,81 (m, 1H), 3,91 – 3,89 (m, 1H), 1,76 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,40 (m, 1H).

Bước C: Hỗn hợp của (1R,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamid và (1S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxamid (250mg, 0,833 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (133 mg, 1,08 mmol), 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaptalen (52 mg, 0,083 mmol), clo(1,5-xyclooctadien)rodi(I) dime (21 mg, 0,042mmol) và kali cacbonat (58,0mg, 0,416 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL) và nước (1,5 mL) được gia nhiệt tại 100 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô trên celite và được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit để thu được *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-

diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit dưới dạng hỗn hợp ~2:1 của các đồng phân vùng rượu có lợi cho sản phẩm 5-hydroxy. LC-MS: Rt = 1,10 phút; MS m/z [M+H]⁺ 379,0.

Ví dụ 47a: (tương ứng với đỉnh 1)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 47) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 30 x 250 mm IC @ 30 °C

Pha Động: 70% CO₂ / 30% MeOH+0,5% isopropylamin

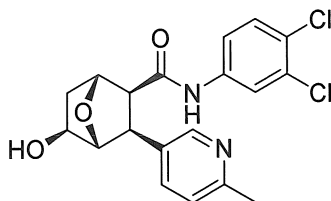
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 3,59 phút LC-MS: Rt = 1,10 phút; MS m/z [M+H]⁺ 379,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,55 – 8,52 (m, 2H), 7,65 – 7,62 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,12 – 4,96 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,08 – 4,04 (m, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,54 – 1,47 (m, 1H).

Ví dụ 48-62 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 47 sử dụng methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và các anilin khác nhau trong bước A và các este/axit boronic khác nhau trong bước C.

Ví dụ 48: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



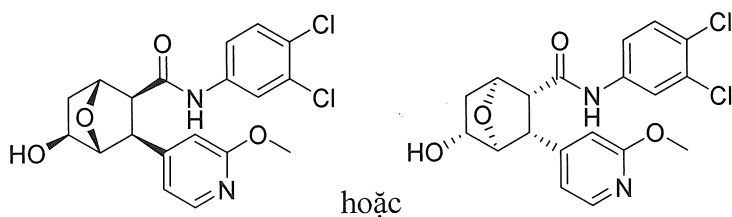
LC-MS: Rt = 1,20 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 393,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 5,5, 1,2$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,05 – 4,02 (m, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,00 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,98 (m, 1H), 1,49 – 1,43 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 49: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

LC-MS: Rt = 1,32 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 409,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 5,4, 1,5$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,96 – 4,93 (m, 1H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,51 – 1,42 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 49a và 49b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 49)

bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IF @ 30 °C

Pha Động: 65% CO₂ / 35% MeOH+0,5% isopropylamin

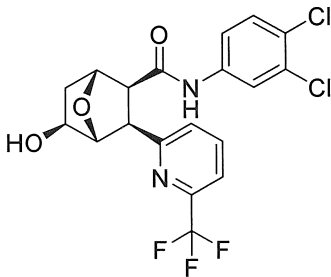
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,10 phút LC-MS: Rt = 1,23 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 1H).

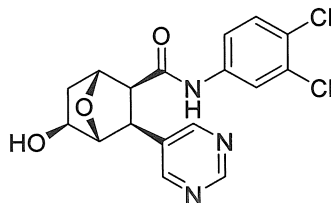
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,81 phút LC-MS: Rt = 1,23 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 1H).

Ví dụ 50: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,57 phút; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 51: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



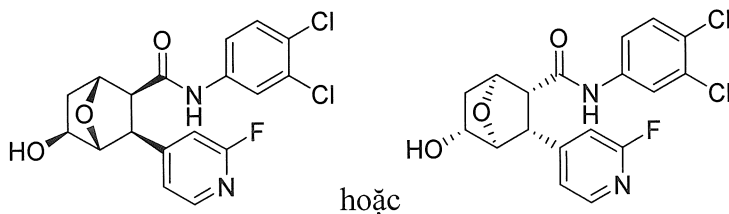
LC-MS: Rt = 1,26 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 380,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,40 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,03 – 4,99 (m, 1H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 52: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

LC-MS: Rt = 1,39 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 397,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,41 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,07 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 52a và 52b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 52) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IF @ 30 °C

Pha Động: 95-50% CO₂ / 5-50% MeOH+0,5% isopropylamin trong 5 phút

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 3,15 phút LC-MS: Rt = 1,30 phút; MS m/z [M+H]⁺ 397,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H).

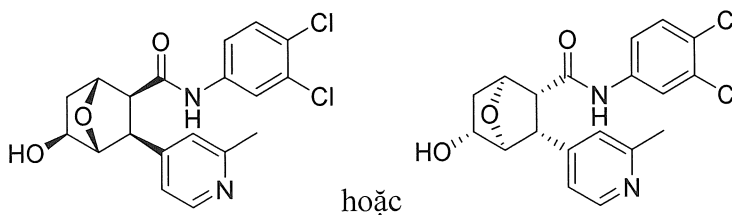
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 4,12 phút LC-MS: Rt = 1,30 phút; MS m/z [M+H]⁺ 397,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H).

Ví dụ 53: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

LC-MS: Rt = 1,18 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,0. hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 53a và 53b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 53)

bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

Pha Động: 80% CO₂ / 20% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 2,14 phút LC-MS: Rt = 1,10 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,03 – 7,00 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,79 phút LC-MS: Rt = 1,10 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,03 – 7,00 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 1H), 3,25 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 1H).

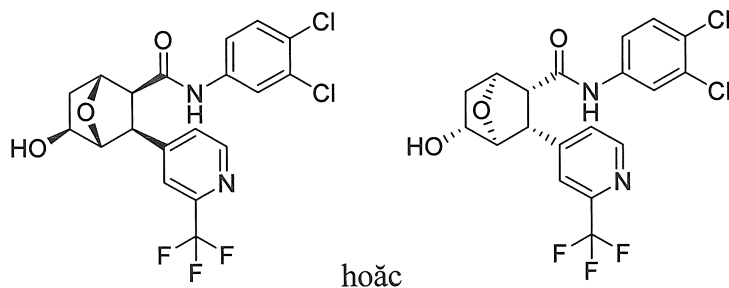
Ví dụ 54: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

LC-MS: Rt = 1,48 phút; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,99 – 4,97 (m, 1H), 4,89 – 4,86 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,07 – 4,03 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,06 – 2,00 (m, 1H), 1,52 – 1,46 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 54a và 54b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-

diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 54) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm AD @ 30 °C

Pha Động: 80% CO₂ / 20% MeOH+0,5% isopropylamin

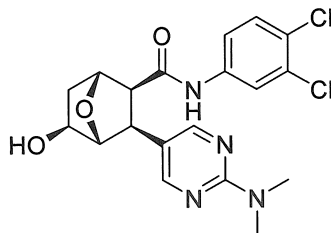
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 0,80 phút LC-MS: Rt = 1,42 phút; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,90 – 4,84 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 1H).

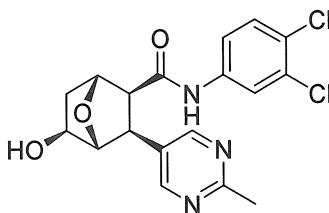
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 1,28 phút LC-MS: Rt = 1,42 phút; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,90 – 4,84 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 1H).

Ví dụ 55: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



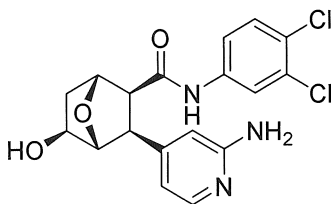
LC-MS: Rt = 1,28 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 423,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,9$, 2,4 Hz, 1H), 4,93 – 4,89 (m, 1H), 4,80 – 4,77 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,16 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,91 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,01 – 1,96 (m, 1H), 1,46 – 1,40 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 56: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



LC-MS: Rt = 1,20 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 394,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 4,85 – 4,79 (m, 1H), 4,59 – 4,53 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

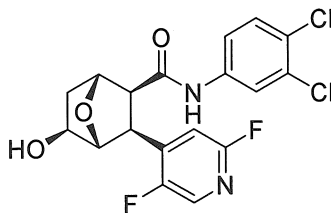
Ví dụ 57: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



LC-MS: Rt = 1,10 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 394,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,58 – 6,55 (m, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,85 – 4,82 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,03 – 3,99 (m, 1H), 3,21 (d, $J = 9,9$

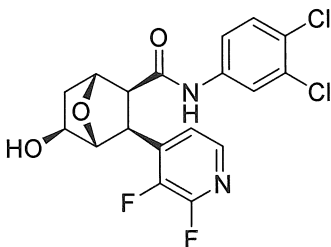
Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,01 – 1,96 (m, 1H), 1,49 – 1,43 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 58: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2,5-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



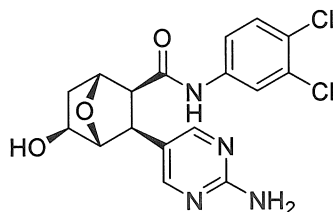
LC-MS: $R_t = 1,38$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 415,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 5,06 – 5,01 (m, 1H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 3,63 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,52 – 1,46 (m, 1H). Hỗn hợp ~2:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 59: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2,3-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



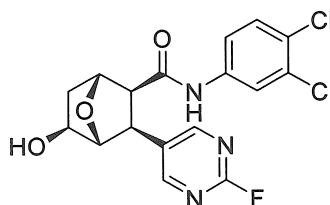
LC-MS: $R_t = 1,40$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 415,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,34 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 5,04 – 5,01 (m, 1H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,53 – 1,46 (m, 1H). Hỗn hợp ~2:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 60: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



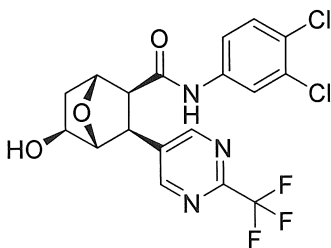
LC-MS: Rt = 1,11 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,92 – 4,89 (m, 1H), 4,81 – 4,76 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,01 – 3,97 (m, 1H), 3,13 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,91 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,00 – 1,94 (m, 1H), 1,46 – 1,40 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 61: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,33 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 398,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 7,42 – 7,41 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 5,02 – 4,98 (m, 1H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,06 – 4,02 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,52 – 1,46 (m, 1H). Hỗn hợp ~2:1 của các đồng phân vùng rượu.

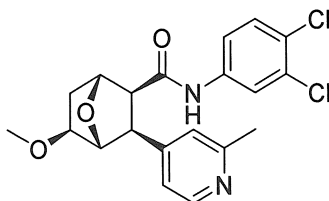
Ví dụ 62: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,03 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 448,1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,89 – 4,85 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,09 – 4,05

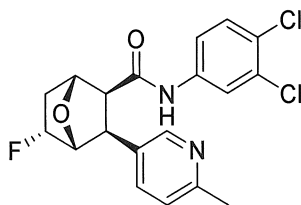
(m, 1H), 3,53 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,09 – 2,03 (m, 1H), 1,56 – 1,47 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 63: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-metoxi-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Ví dụ 63 mô tả được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 47 sử dụng methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-metoxi-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-metoxi-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1f) và 3,4-dicloanilin trong bước A và axit (2-metylpyridin-4-yl)boronic trong bước C. LC-MS: Rt = 1,23 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 407,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,86 – 4,81 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,76 – 3,72 (m, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,03 – 1,97 (m, 1H), 1,54 – 1,48 (m, 1H). Hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng metoxy.

Ví dụ 64: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flu-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

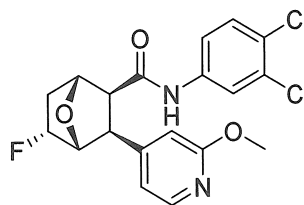


Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (hợp chất trung gian 4a, Ví dụ 48) sử dụng Bước A như trong Sơ đồ 4.

Bước A: Dung dịch có khuấy chứa (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (25 mg, 0,064mmol) trong DCM (1 mL) tại nhiệt độ phòng được bổ sung Xtalfluor-E (36 mg,

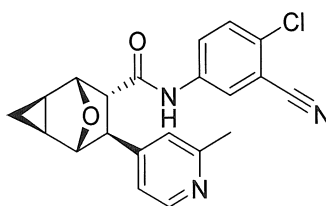
0,16 mmol) và $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (0,031 mL, 0,19 mmol) và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được làm mát đến 0°C và được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa. Hợp chất thô được chiết bằng DCM 3x. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit để thu được (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(6-methylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit dưới dạng hỗn hợp chưa biết của các đồng phân vùng flo. LC-MS: $R_t = 1,38$ phút; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,0.

Ví dụ 65: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Ví dụ 65 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 64 sử dụng (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Hợp chất trung gian 4a, Ví dụ 49) trong bước A. LC-MS: $R_t = 1,53$ phút; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411,0. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,13 (s, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 5,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,64 (d, $J = 72,4$ Hz, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 – 3,66 (m, 1H), 3,46 – 3,42 (m, 1H), 3,16 – 3,13 (m, 1H), 1,99 – 1,95 (m, 1H), 1,79 – 1,75 (m, 1H). Hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 66: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-clo-3-xyanophenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế từ methyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (Hợp chất trung gian 1d) sử dụng các Bước A-B và Bước D như trong Sơ đồ 2.

Bước A: Dung dịch có khuấy chứa methyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (1d, 4,70 g, 19,2mmol) trong THF (25 mL) và nước (6 mL) tại 0 °C được bổ sung axit axetic (4,40 mL) và bột Zn theo phần (5,00g, 77,0 mmol). Huyền phù đặc phản ứng được khuấy đến nhiệt độ phòng trong 15 phút. Phản ứng được lọc và được trung hòa bằng natri bicarbonat nước bão hòa đến pH ~7. Hợp chất này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan. Dung môi được cô và được làm khô trong chân không. Hợp chất thô (1S,2S,4R,5R)-methyl 8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: Rt = 1,16 phút; MS m/z [M+H]⁺ 167,1.

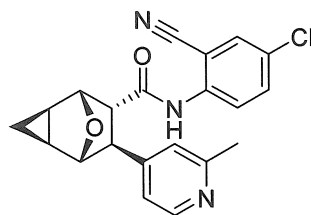
Bước B: Hỗn hợp của (1S,2S,4R,5R)-methyl 8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (800mg, 4,81 mmol), 2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,27 g, 5,78 mmol), 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaptalen (300mg, 0,481 mmol), clo(1,5-xyclooctadien)rodi(I) dime (119mg, 0,241 mol) và kali cacbonat (332 mg, 2,41 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (2,5 mL) được gia nhiệt tại 100 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất này được tinh chế bằng FCC để thu được (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-methyl 7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxylat (*cis*) và (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-methyl 7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxylat (*trans*). *cis* LC-MS: Rt = 0,88 phút; MS m/z [M+H]⁺ 260,1. *trans* LC-MS: Rt = 0,96 phút; MS m/z [M+H]⁺ 260,1.

Bước C: Dung dịch có khuấy chứa (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-methyl 7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxylat (75,0mg, 0,289 mmol) và 5-amino-2-clobenzonitril (44,0mg, 0,289 mmol) trong THF (2 mL) tại 0 °C được bổ sung LiHMDS (1 M, 0,434 mL, 0,434mmol). Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LiHMDS (1 M, 0,434 mL, 0,434mmol) được bổ sung và phản ứng được tiếp tục khuấy tại nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Celite được bổ sung và dung môi được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng FCC để thu được hợp chất tiêu đề (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-clo-3-xyanophenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit. Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,11 phút; MS m/z [M+H]⁺ 380,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (dd,

$J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,20 – 1,15 (m, 1H), 0,43 – 0,39 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

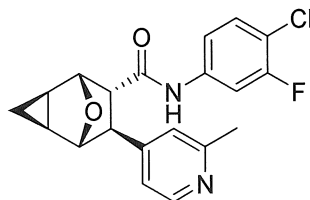
Ví dụ 67-76 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 66 sử dụng methyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (Hợp chất trung gian 1d) và các axit boronic/este khác nhau trong bước B và các anilin khác nhau trong bước D.

Ví dụ 67: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-clo-2-xyanophenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,04 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 380,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,14 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,33 – 1,27 (m, 1H), 0,45 – 0,40 (m, 1H), 0,21 – 0,17 (m, 1H).

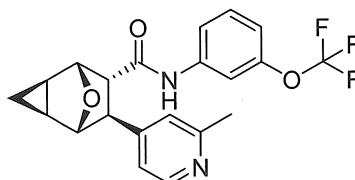
Ví dụ 68: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-clo-3-flophenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp C LC-MS: Rt = 1,47 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 373,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 12,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,45

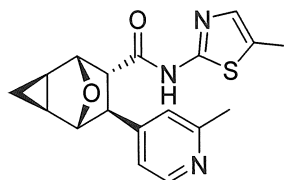
(s, 3H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,18 – 1,13 (m, 1H), 0,43 – 0,39 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 69: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometoxy)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



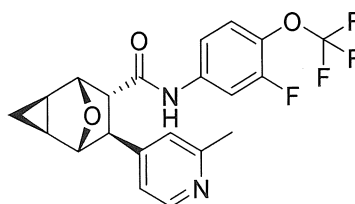
LC-MS: Rt = 1,47 phút; MS m/z [M+H]⁺ 405,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 4,76 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,19 – 1,13 (m, 1H), 0,43 - 0,37 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 70: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(5-methylthiazol-2-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,20 phút; MS m/z [M+H]⁺ 342,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,37 – 1,32 (m, 1H), 1,09 – 1,03 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

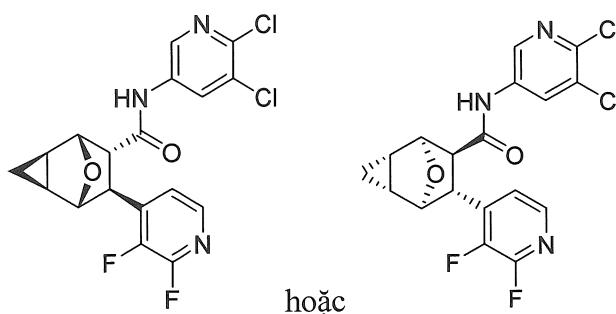
Ví dụ 71: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3-fluoro-4-(triflometoxy)phenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,50 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 423,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,36 - 1,28 (m, 1H), 1,21 - 1,13 (m, 1H), 0,44 - 0,37 (m, 1H), 0,22 - 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 72 và 73 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamitcarboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamitcarboxamit bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IA @ 30 °C

Pha Động: 85% CO₂ / 15% MeOH+0,5% isopropylamin

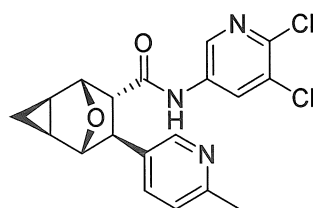
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 2,61 phút LC-MS: Rt = 1,69 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 412,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,95 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 1,38 - 1,31 (m, 1H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 0,45 - 0,39 (m, 1H), 0,24 - 0,16 (m, 1H).

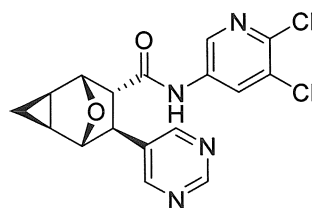
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 3,23 phút LC-MS: Rt = 1,69 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 412,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 5,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,95 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 1,38 – 1,31 (m, 1H), 1,26 – 1,21 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,24 – 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 74: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(6-methylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



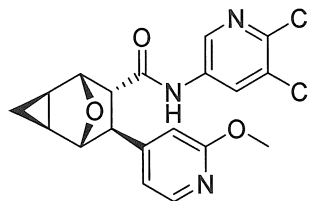
LC-MS: Rt = 1,28 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 390,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,54 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,24 – 1,17 (m, 1H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 75: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,43 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 377,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,62 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,37 – 1,32 (m, 1H), 1,28 – 1,21 (m, 1H), 0,44 – 0,40 (m, 1H), 0,22 – 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 76: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,52 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 406,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,76 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,34 - 1,27 (m, 1H), 1,23 - 1,17 (m, 1H), 0,43 - 0,38 (m, 1H), 0,19 - 0,14 (m, 1H).

Ví dụ 77: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

Hợp chất tiêu đề được điều chế từ methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) sử dụng các Bước A-B và Bước D như trong Sơ đồ 2.

Bước A: Dung dịch chứa methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (1e, 1,40 g, 5,62mmol) và AcOH (1,61 mL, 28,1 mmol) trong 1:1 THF:nước (15 mL) được xử lý bằng bột Zn (735 mg, 11,2mmol) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_3$ nước bão hòa và nước muối. Lọc nước còn được chiết thêm bằng EtOAc và các lớp EtOAc kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô. Chất thô tạo thành (1R,4R,5S)-methyl 5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và (1S,4S,6R)-methyl 6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LC-MS: Rt = 0,29 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 171,1.

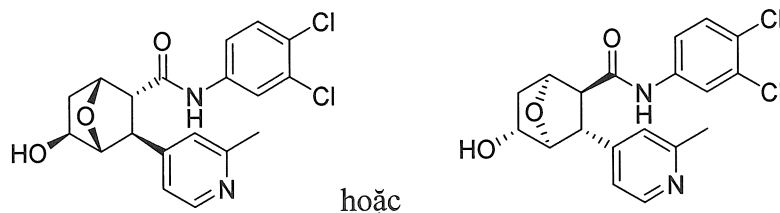
Bước B: Dung dịch chứa chất thô (1R,4R,5S)-methyl 5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và (1S,4S,6R)-methyl 6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (250mg, 1,469 mmol) từ Bước A, 2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (386 mg, 1,763 mmol), 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphtalen (91 mg, 0,147 mmol), clo(1,5-

xyclooctadien)rodi(I) dime (36,2 mg, 0,073 mmol), và kali cacbonat (101 mg, 0,735mmol) trong 4:1 1,4-dioxan:nước (15 mL) được khử khí bằng nitơ và được làm ấm tại 110 °C trong 1 giờ trong bình phản ứng vi sóng. Phản ứng được lặp lại trên cùng quy mô tổng cộng bốn lần trong các điều kiện giống nhau. Các hỗn hợp phản ứng được kết hợp và được cô trên celite và được tinh chế bằng FCC để thu được (1R,2S,3S,4R,5S)-metyl 5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat và (1S,2S,3S,4S,6R)-metyl 6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat là hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu (*cis*) và (1R,2R,3S,4R,5S)-metyl 5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat và (1S,2R,3S,4S,6R)-metyl 6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat là hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu (*trans*). *cis*: LC-MS: Rt = 0,29 phút; MS m/z [M+H]⁺ 264,2. *trans*: LC-MS: Rt = 0,33 phút; MS m/z [M+H]⁺ 264,2.

Bước C: Dung dịch chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-metyl 5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat và (1S,2R,3S,4S,6R)-metyl 6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat (338mg, 1,284mmol) và 3,4-dicloanilin (416 mg, 2,57 mmol) trong THF (Thể tích: 16 mL) tại nhiệt độ phòng được xử lý bằng LiHMDS (5,14 mL, 5,14mmol) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trên celite và được tinh chế bằng FCC để thu được *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit là hỗn hợp ~8:1 của các đồng phân vùng rượu có lợi cho sản phẩm 5-hydroxy. LC-MS: Rt = 1,20 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,90 – 4,87 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,98 – 3,95 (m, 1H), 3,18 – 3,14 (m, 1H), 2,96 – 2,93 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 – 2,04 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).

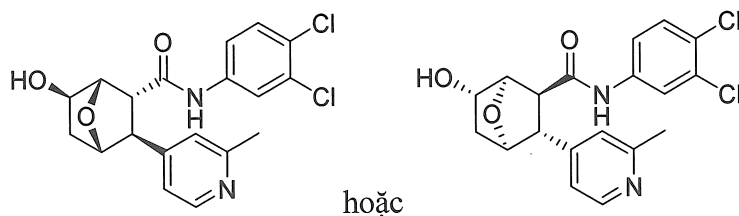
Ví dụ 77a và 77c (trùng khớp với đỉnh 1 và đỉnh 3a)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Ví dụ 77b và 77d (tương ứng với đỉnh 2 và đỉnh 3b)

(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-dichlorophenyl)-6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid hoặc (1R,2S,3R,4R,6S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid là hỗn hợp ~8:1 của các đồng phân vùng rượu (Ví dụ 77) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm AD-H @ 30 °C

Pha Động: 80% CO₂ / 20% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 2,14 phút LC-MS: Rt = 1,16 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,19 – 3,14 (m, 1H), 2,96 – 2,92 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 3,56 phút LC-MS: Rt = 1,16 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,11

(s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 4,95 – 4,90 (m, 1H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,26 – 3,21 (m, 1H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,55 – 1,48 (m, 1H).

Đỉnh 3: Thời gian lưu SFC = 4,22 phút. Đỉnh được rửa giải thứ ba được tách bằng cách sử dụng Sắc ký lỏng siêu tới hạn được cô và được tái tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây để thu được các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm AS-H @ 30 °C

Pha Động: 85% CO₂ / 15% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

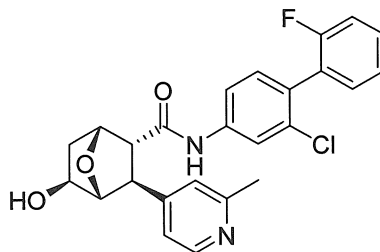
Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 3a: SFC Thời gian lưu = 1,44 phút LC-MS: Rt = 1,16 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,19 – 3,14 (m, 1H), 2,96 – 2,92 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H).

Đỉnh 3b: SFC Thời gian lưu = 2,04 phút LC-MS: Rt = 1,16 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 4,95 – 4,90 (m, 1H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,26 – 3,21 (m, 1H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,55 – 1,48 (m, 1H).

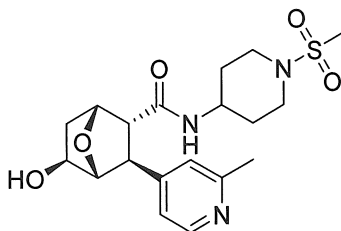
Ví dụ 78-91 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 77 sử dụng methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và các axit boronic/este khác nhau trong bước B và các anilin/amin khác nhau trong bước D.

Ví dụ 78: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(2-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



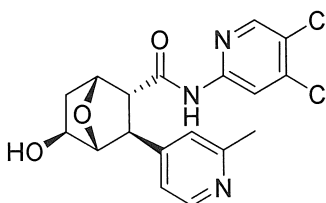
LC-MS: Rt = 0,89 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 453,2. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,22 – 3,19 (m, 1H), 3,00 – 2,96 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,46 – 1,41 (m, 1H). Hỗn hợp ~3:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 79: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-N-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 0,20 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 410,2. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

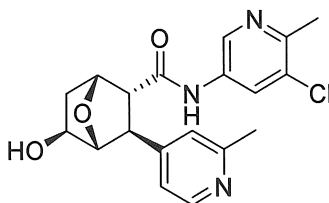
Ví dụ 80: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(4,5-diclopyridin-2-yl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 0,73 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 394,1. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,00 – 4,95 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,22 –

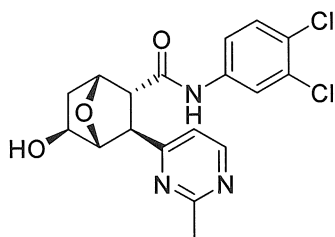
3,18 (m, 1H), 3,13 – 3,09 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 81: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 0,57 phút; MS m/z [M+H]⁺ 374,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,96 (m, 1H), 4,93 – 4,87 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 2,99 – 2,94 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu.

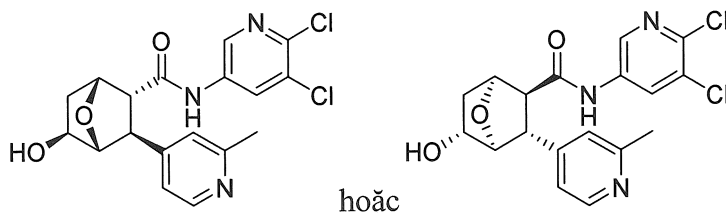
Ví dụ 82: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 0,83 phút; MS m/z [M+H]⁺ 394,1. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 83 và 84 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2A)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid là hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IA @ 30 °C

Pha Động: 80% CO₂ / 20% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,96 phút LC-MS: Rt = 1,05 phút; MS m/z [M+H]⁺ 394,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,02 – 4,98 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,19 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H).

Đỉnh 2: Đỉnh được rửa giải thứ hai được tách bằng cách sử dụng Sắc ký lỏng siêu tới hạn với thời gian lưu = 3,03 phút được cô và được tái tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây để thu được hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm AD-H @ 30 °C

Pha Động: 80% CO₂ / 20% IPA+0,5% isopropylamin

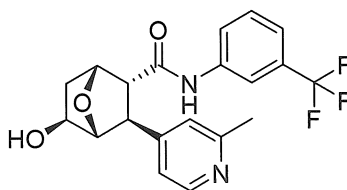
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 2A: Đỉnh được rửa giải thứ nhất. SFC Thời gian lưu = 2,18 phút LC-MS: Rt = 1,05 phút; MS m/z [M+H]⁺ 394,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H),

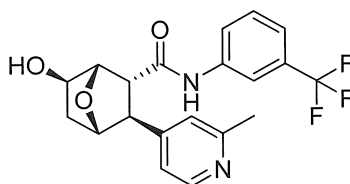
8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 5,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,02 – 4,98 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,19 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H).

Ví dụ 85: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



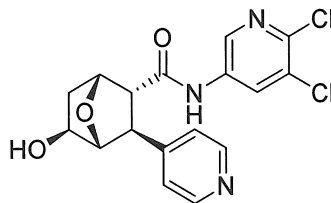
LC-MS: $R_t = 1,13$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 393,3. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 3,00 – 2,96 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 86: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



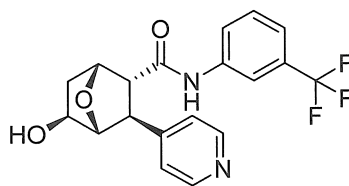
LC-MS: $R_t = 1,12$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 393,3. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 5,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,13 – 7,10 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,03 – 2,98 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 87: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



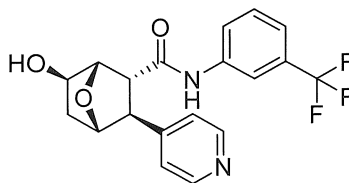
LC-MS: Rt = 0,84 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 380,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,50 – 8,46 (m, 2H), 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 5,04 – 4,99 (m, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 88: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamidit



LC-MS: Rt = 1,11 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 379,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,49 – 8,46 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 3,02 – 2,98 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 89: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamidit



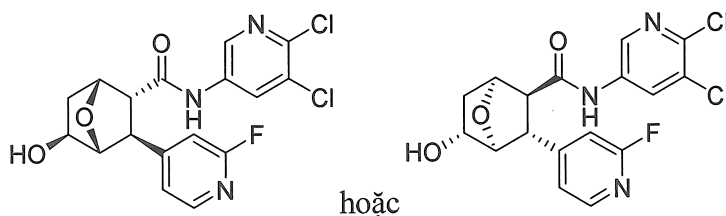
LC-MS: Rt = 1,08 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 379,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,50 – 8,45 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 90: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

LC-MS: Rt = 1,30 phút; MS m/z [M+H]⁺ 398,1. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 90a và 90b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 90) là hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IF @ 30 °C

Pha Động: 70% CO₂ / 30% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

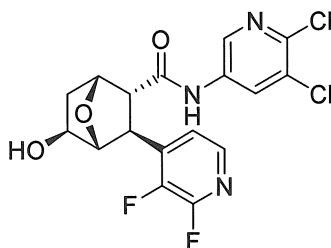
Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,29 phút LC-MS: Rt = 1,30 phút; MS m/z [M+H]⁺ 398,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,35 – 3,33 (m, 1H), 3,04 – 2,99 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 1,95 phút LC-MS: Rt = 1,30 phút; MS m/z [M+H]⁺ 398,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,06 –

5,02 (m, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,35 – 3,33 (m, 1H), 3,04 – 2,99 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H).

Ví dụ 91: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2,3-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

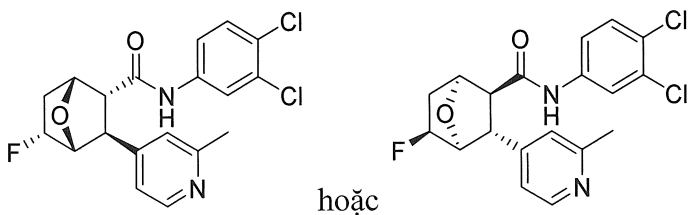


LC-MS: Rt = 1,35 phút; MS m/z [M+H]⁺ 416,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 5,11 – 5,08 (m, 1H), 4,96 – 4,93 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,64 – 3,60 (m, 1H), 3,05 – 3,02 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,49 – 1,40 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 92-102 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 77 sử dụng methyl (1R,4S,5R)-3-bromo-5-flo-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6S)-3-bromo-6-flo-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1g) và các axit boronic/este khác nhau trong bước B và các anilin khác nhau trong bước D.

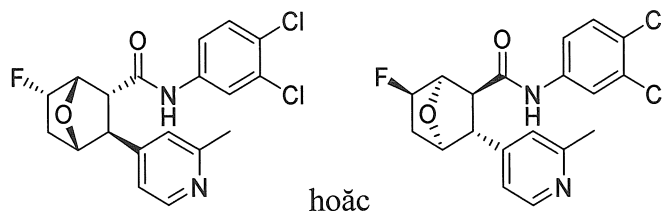
Ví dụ 92 và 94 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 3)

(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Ví dụ 93 và 95 (tương ứng với đỉnh 2 và đỉnh 4)

(1S,2R,3S,4S,6S)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1R,2S,3R,4R,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit là hỗn hợp của các đồng phân vùng flo bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IF @ 30 °C

Pha Động: 95-50% CO₂ / 5-50% MeOH+0,5% isopropylamin trong 5 phút

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 2,45 phút LC-MS: Rt = 1,35 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,24 – 5,02 (m, 1H), 4,92 – 4,87 (m, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H).

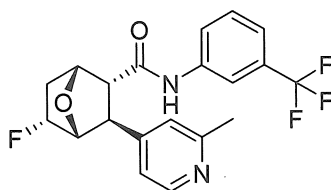
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,75 phút LC-MS: Rt = 1,35 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,12 – 4,97 (m, 1H), 4,97 – 4,95 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,83 – 1,68 (m, 1H).

Đỉnh 3: SFC Thời gian lưu = 2,85 phút LC-MS: Rt = 1,35 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 0H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7

Hz, 1H), 5,24 – 5,02 (m, 1H), 4,92 – 4,87 (m, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H).

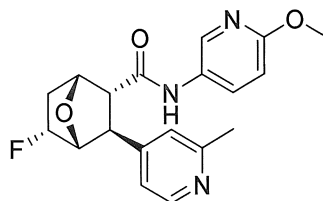
Đỉnh 4: SFC Thời gian lưu = 3,12 phút LC-MS: Rt = 1,35 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,12 – 4,97 (m, 1H), 4,97 – 4,95 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,83 – 1,68 (m, 1H).

Ví dụ 96: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,29 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,25 – 5,03 (m, 1H), 5,01 – 4,95 (m, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

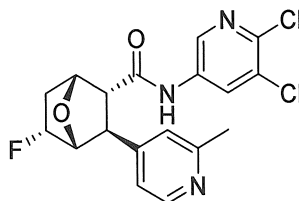
Ví dụ 97: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 0,92 phút; MS m/z [M+H]⁺ 358,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 5,24 – 5,04 (m, 1H), 4,97 – 4,91 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,02 – 3,98 (m, 1H), 3,80

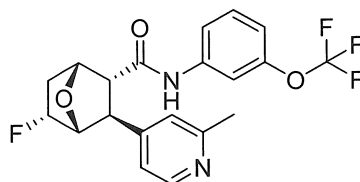
(s, 3H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 98: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



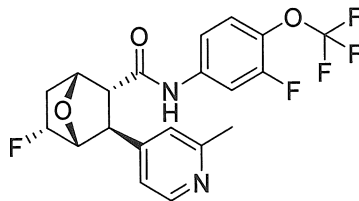
LC-MS: Rt = 1,21 phút; MS m/z [M+H]⁺ 396,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,26 – 5,05 (m, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H). >20:1 hỗn hợp của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 99: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometoxy)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



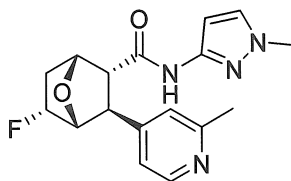
LC-MS: Rt = 1,30 phút; MS m/z [M+H]⁺ 411,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 5,26 – 5,04 (m, 1H), 4,99 – 4,94 (m, 1H), 4,75 – 4,66 (m, 1H), 4,04 – 4,00 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 100: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-N-(3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



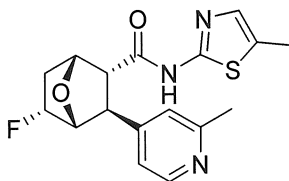
LC-MS: Rt = 1,36 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 429,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 12,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,25 – 5,04 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 4,03 – 3,99 (m, 1H), 3,25 – 3,17 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 101: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 0,43 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 331,3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 5,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,22 – 5,01 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,70 – 4,65 (m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 1,75 – 1,61 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 102: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-N-(5-metylthiazol-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

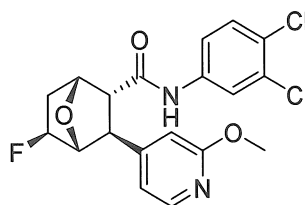


LC-MS: Rt = 1,04 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 348,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,37 (dd, $J = 5,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,25 – 5,04 (m, 1H), 5,02 – 4,97 (m, 1H), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m,

1H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 1,68 – 1,53 (m, 1H). Hỗn hợp ~8:1 của các đồng phân vùng flo.

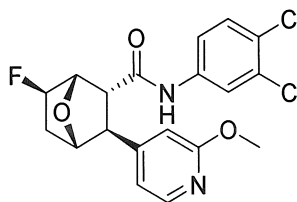
Ví dụ 103-116 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 77 sử dụng methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-flo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-flo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1j) và các axit boronic/este khác nhau trong bước B và các anilin khác nhau trong bước D.

Ví dụ 103: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,54 phút; MS m/z [M+H]⁺ 411,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,16 – 5,01 (m, 1H), 5,01 – 4,98 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,24 – 3,19 (m, 1H), 3,02 – 2,96 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

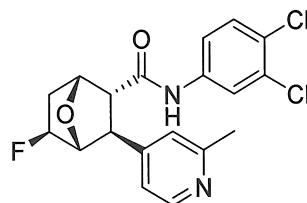
Ví dụ 104: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,55 phút; MS m/z [M+H]⁺ 411,1. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 5,4, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 5,11 – 4,92 (m, 2H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 – 3,21 (m,

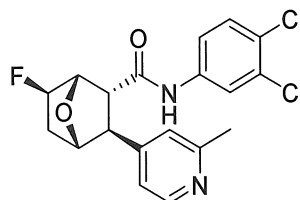
1H), 2,97 – 2,90 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,84 – 1,65 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 105: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



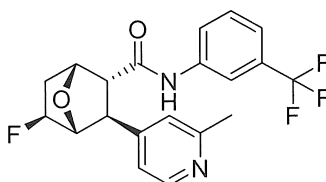
LC-MS: Rt = 1,31 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 5,13 – 4,93 (m, 2H), 4,68 – 4,63 (m, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 106: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



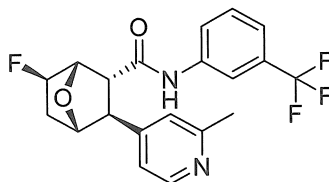
LC-MS: Rt = 1,31 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,23 – 5,03 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 4,08 – 4,05 (m, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 107: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



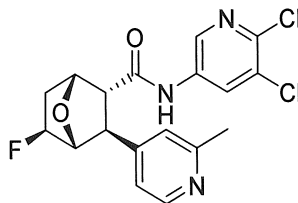
LC-MS: Rt = 1,29 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,2. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,72 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,13 – 4,95 (m, 2H), 4,70 – 4,63 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 108: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



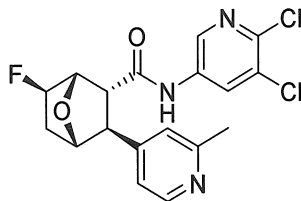
LC-MS: Rt = 1,29 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,2. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,24 – 5,03 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,21 – 3,16 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 109: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



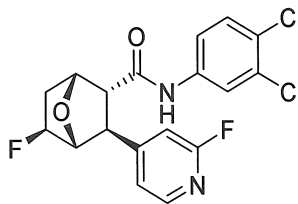
LC-MS: Rt = 1,22 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 396,2. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,14 – 7,13 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 5,13 – 4,94 (m, 2H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 110: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-6-flo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



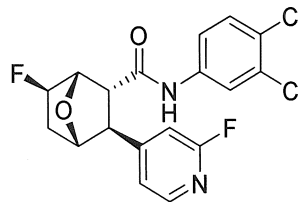
LC-MS: Rt = 1,22 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 396,2. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, $J = 5,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,24 – 5,04 (m, 1H), 4,93 – 4,89 (m, 1H), 4,64 – 4,60 (m, 1H), 4,09 – 4,05 (m, 1H), 3,22 – 3,18 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 111: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,59 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 399,1. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 5,13 – 4,95 (m, 2H), 4,70 – 4,65 (m, 1H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,99 – 2,94 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

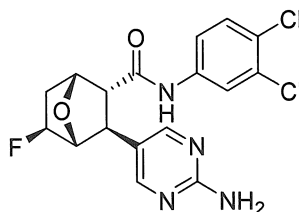
Ví dụ 112: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,59 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 399,1. ^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 5,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 5,25 – 5,04 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m,

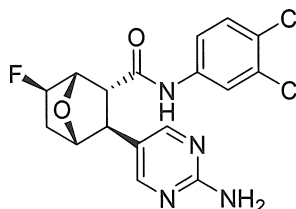
1H), 4,68 – 4,65 (m, 1H), 4,21 – 4,17 (m, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 113: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



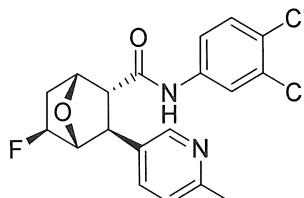
LC-MS: Rt = 1,33 phút; MS m/z [M+H]⁺ 397,2. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,10 – 4,92 (m, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 3,11 – 3,07 (m, 1H), 2,93 – 2,89 (m, 1H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 114: (1S,2R,3S,4S,6R)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



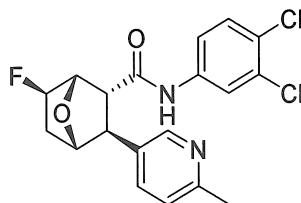
LC-MS: Rt = 1,33 phút; MS m/z [M+H]⁺ 397,2. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,87 (dd, *J* = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,20 – 5,01 (m, 1H), 4,89 – 4,84 (m, 1H), 4,54 – 4,50 (m, 1H), 3,94 – 3,90 (m, 1H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 115: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



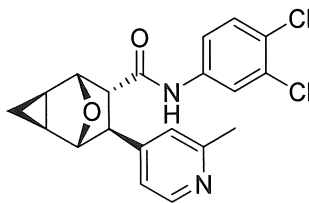
LC-MS: Rt = 1,32 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,2. 1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,37 – 8,34 (m, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 – 4,93 (m, 2H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 3,27 – 3,23 (m, 1H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 116: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,32 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,2. 1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,21 – 5,01 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,58 – 4,54 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng flo.

Ví dụ 117: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế từ methyl (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (Hợp chất trung gian 1d) sử dụng các Bước A-C như trong Sơ đồ 3.

Bước A: Dung dịch có khuấy chứa 3,4-dicloanilin (568mg, 3,51 mmol) trong toluen khan (10 mL) tại 0 °C trong điều kiện N₂ được bổ sung trimetyl nhôm trong toluen (2 M, 3,9 mL, 7,79 mmol). Sau 10 phút, bể đá được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy tại

nhệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được làm mát lại đến 0 °C và 1d (955 mg, 3,90 mmol, được hòa tan trong 2 mL toluen) được bổ sung và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Phản ứng được làm mát đến 0 °C và được làm dừng bằng dung dịch của NH₄Cl nước bão hòa và metanol. Huyền phù được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan và được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit sử dụng DCM và EtOAc để thu được (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,63 phút; MS m/z [M+H]⁺ 373,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 1,70 – 1,66 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,42 – 1,39 (m, 1H), 1,02 – 0,98 (m, 1H).

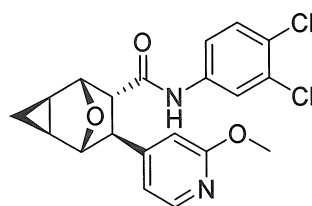
Bước B: Dung dịch có khuấy chứa (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxamit (525 mg, 1,40 mmol) trong THF (10 mL) và nước (2,5 mL) tại 0 °C được bổ sung axit axetic (0,321 mL) và bột Zn theo phần (366 mg, 5,60 mmol). Huyền phù đặc phản ứng được khuấy đến nhiệt độ phòng trong 15 phút. Phản ứng được lọc và được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa đến pH ~7. Hợp chất này được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat khan và được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit (hexan:EtOAc) để thu được (1S,2S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,54 phút; MS m/z [M+H]⁺ 296,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 3H), 0,96 – 0,90 (m, 1H).

Bước C: Hỗn hợp của (1S,2S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxamit (150mg, 0,507 mmol), 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (133 mg, 0,608 mmol), 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaptalen (32 mg, 0,051 mmol), clo(1,5-xyclooctadien)rodi(I) dime (12 mg, 0,025mmol) và kali cacbonat (35,0mg, 0,253 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và nước (0,5 mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng tại 100 °C trong 1 giờ. Phản ứng thô được lấy trong celite và dung môi được cô đến khô kiệt. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit để thu được (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit

(*cis*) và (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-*N*-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit (Ví dụ 117). Phương pháp B LC-MS: *R*_t = 1,33 phút; MS *m/z* [M+H]⁺ 389,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,18 – 1,13 (m, 1H), 0,43 – 0,39 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

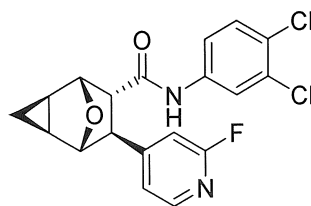
Ví dụ 118-137 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 117 sử dụng metyl (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)-7-bromo-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-en-6-carboxylat (Hợp chất trung gian 1d) và các anilin khác nhau trong bước A và các este/axit boronic khác nhau trong bước C.

Ví dụ 118: (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-*N*-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



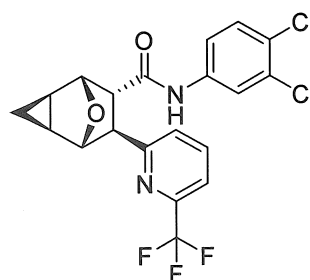
Phương pháp B LC-MS: *R*_t = 1,59 phút; MS *m/z* [M+H]⁺ 405,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,47 - 6,45 (m, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,19 – 1,13 (m, 1H), 0,42 - 0,39 (m, 1H), 0,20 - 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 119: (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-*N*-(3,4-diclophenyl)-7-(2-flopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,71 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 393,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,34 - 1,30 (m, 1H), 1,20 - 1,16 (m, 1H), 0,43 - 0,40 (m, 1H), 0,19 - 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 120: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,84 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 443,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 1,41 - 1,37 (m, 1H), 1,19 - 1,14 (m, 1H), 0,42 - 0,40 (m, 1H), 0,21 - 0,16 (m, 1H).

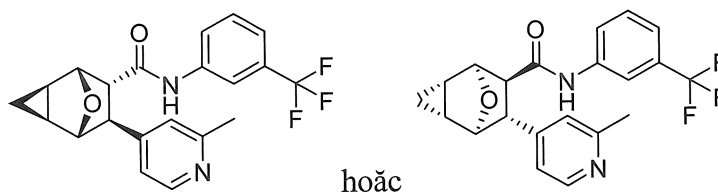
Ví dụ 121: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit

Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,30 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 389,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33 - 1,28 (m, 1H), 1,21 - 1,16 (m, 1H), 0,43 - 0,38 (m, 1H), 0,21 - 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 121a và 121b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-(2-

methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit (Ví dụ 121) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IB @ 30 °C

Pha Động: 90% CO₂ / 10% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,28 phút LC-MS: Rt = 1,43 phút; MS m/z [M+H]⁺ 389,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,21 – 1,15 (m, 1H), 0,43 – 0,38 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H).

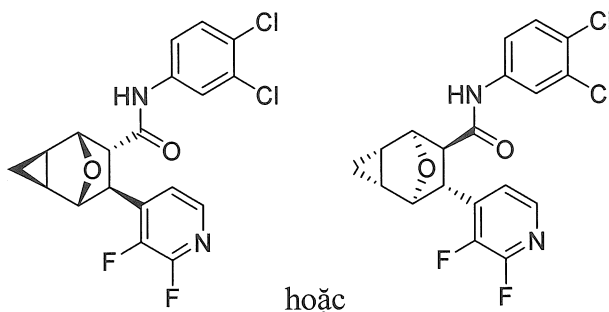
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 1,66 phút LC-MS: Rt = 1,43 phút; MS m/z [M+H]⁺ 389,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,21 – 1,15 (m, 1H), 0,43 – 0,38 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 122: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit

Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,73 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 411,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,31 (m, 1H), 1,21 – 1,16 (m, 1H), 0,44 – 0,40 (m, 1H), 0,22 – 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 122a và 122b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit (Ví dụ 122) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IB @ 30 °C

Pha Động: 85% CO₂ / 15% MeOH+0,5% isopropylamin

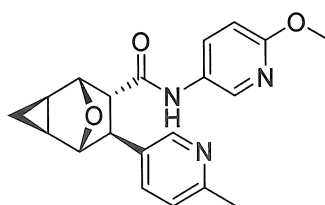
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,86 phút Phương pháp D LC-MS: Rt = 1,79 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 411,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,37 – 1,31 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,17 (m, 1H).

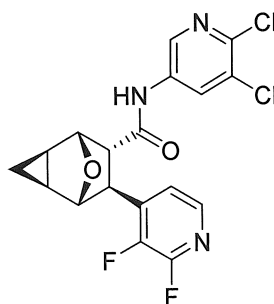
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,43 phút LC-MS: Rt = 1,79 phút; MS m/z [M+H]⁺ 410,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 1H), 1,22 - 1,17 (m, 1H), 0,45 - 0,39 (m, 1H), 0,22 - 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 123: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-methylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



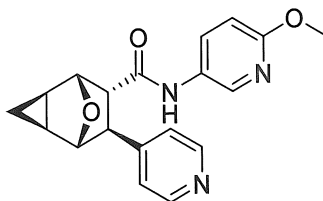
LC-MS: Rt = 1,03 phút; MS m/z [M+H]⁺ 352,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,9, 0,5 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,05 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33 - 1,27 (m, 1H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 0,44 - 0,39 (m, 1H), 0,21 - 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 124: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp C LC-MS: Rt = 1,49 phút; MS m/z [M+H]⁺ 411,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,17 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 - 1,30 (m, 1H), 1,26 - 1,20 (m, 1H), 0,45 - 0,39 (m, 1H), 0,23 - 0,18 (m, 1H).

Ví dụ 125: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



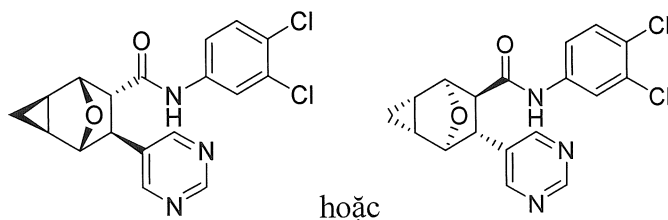
LC-MS: Rt = 1,01 phút; MS m/z [M+H]⁺ 338,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 8,35 - 8,32 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,08 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,21 - 1,16 (m, 1H), 0,44 - 0,39 (m, 1H), 0,21 - 0,15 (m, 1H).

Ví dụ 126: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit

Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,46 phút; MS m/z [M+H]⁺ 376,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,17 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 - 1,30 (m, 1H), 1,21 - 1,16 (m, 1H), 0,45 - 0,39 (m, 1H), 0,22 - 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 126a và 126b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit hoặc (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit (Ví dụ 126) bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IB @ 30 °C

Pha Động: 85% CO₂ / 15% MeOH+0,5% isopropylamin

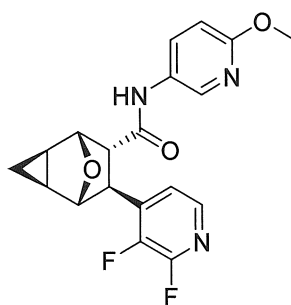
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,88 phút Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,44 phút; MS m/z [M+H]⁺ 375,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 1H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

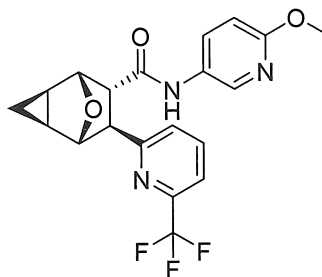
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,43 phút Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,44 phút; MS m/z [M+H]⁺ 375,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 1H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 127: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



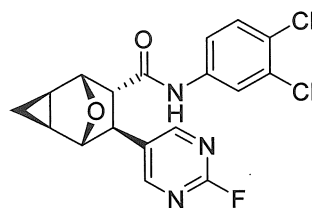
LC-MS: Rt = 1,44 phút; MS m/z [M+H]⁺ 374,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,35 – 8,32 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 0,5 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,24 – 1,19 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 128: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



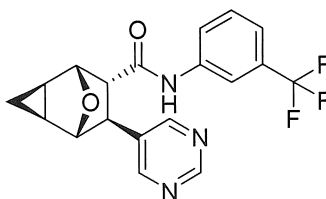
LC-MS: Rt = 1,76 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 406,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,06 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,9$, 2,7 Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,87 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 1,22 – 1,16 (m, 1H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 129: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-flopyrimidin-5-yl)-8-oxatritricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,65 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 394,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,68 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,17 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,22 – 1,16 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,23 – 0,18 (m, 1H).

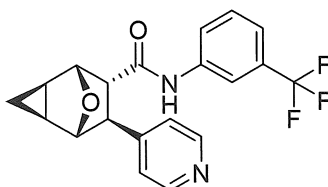
Ví dụ 130: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(pyrimidin-5-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatritricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,56 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 376,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (t,

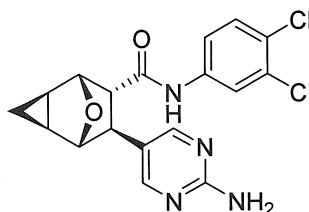
$J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,63 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,37 – 1,32 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 131: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



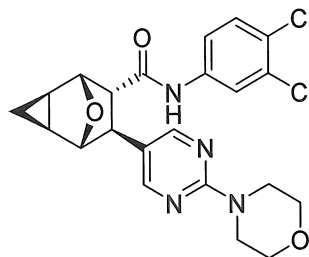
LC-MS: Rt = 1,40 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 375,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,79 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,58 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,11 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,20 – 1,15 (m, 1H), 0,44 – 0,40 (m, 1H), 0,22 – 0,17 (m, 1H).

Ví dụ 132: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



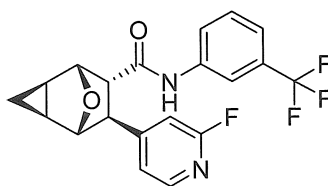
LC-MS: Rt = 1,46 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 391,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,73 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,34 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,03 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,29 – 1,24 (m, 1H), 1,17 – 1,11 (m, 1H), 0,41 – 0,36 (m, 1H), 0,18 – 0,13 (m, 1H).

Ví dụ 133: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



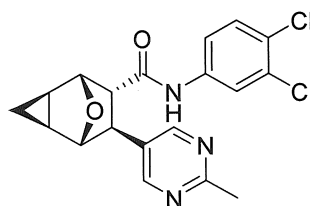
LC-MS: Rt = 1,72 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 461,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,64 (s, 8H), 3,41 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,05 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,31 – 1,25 (m, 1H), 1,18 – 1,13 (m, 1H), 0,43 – 0,38 (m, 1H), 0,20 – 0,14 (m, 1H).

Ví dụ 134: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-flopyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-8-oxatritoxyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,73 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 393,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,81 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,14 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,21 – 1,16 (m, 1H), 0,45 – 0,38 (m, 1H), 0,22 – 1,16 (m, 1H).

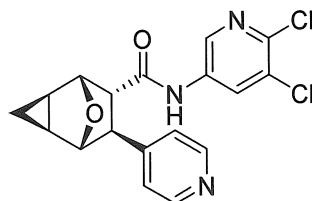
Ví dụ 135: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyrimidin-5-yl)-8-oxatritoxyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



Phương pháp B LC-MS: Rt = 1,53 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 390,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,56 (d, $J =$

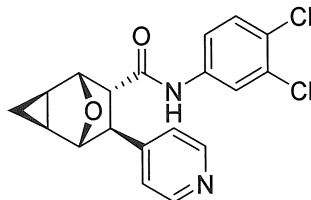
4,7 Hz, 1H), 3,13 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,20 – 1,15 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 136: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,28 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 376,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,76 – 3,71 (m, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 1H), 1,38 – 1,33 (m, 1H), 1,28 – 1,22 (m, 1H), 0,45 – 0,40 (m, 1H), 0,24 – 0,17 (m, 1H).

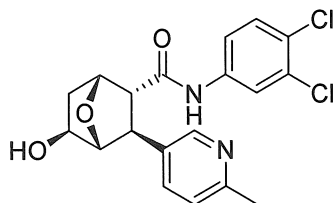
Ví dụ 137: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-6-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,41 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 375,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,56 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,21 – 1,14 (m, 1H), 0,45 – 0,40 (m, 1H), 0,21 – 0,16 (m, 1H).

Ví dụ 138-154 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 117 sử dụng metyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và metyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1e) và các anilin khác nhau trong bước A và các este/axit boronic khác nhau trong bước C.

Ví dụ 138: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



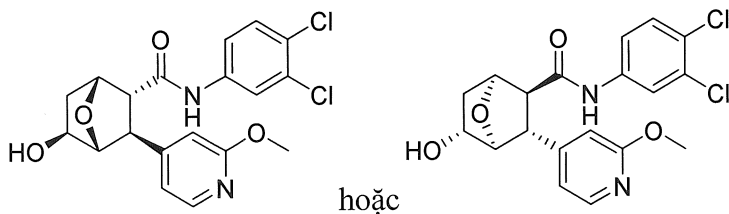
LC-MS: Rt = 1,17 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,94 – 2,91 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H). Hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 139: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

LC-MS: Rt = 1,46 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 139a và 139b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 139) là hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IB @ 30 °C

Pha Động: 85% CO₂ / 15% MeOH+0,5% isopropylamin

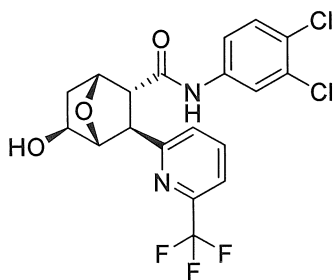
Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 2,40 phút LC-MS: Rt = 1,38 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,92 – 4,84 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H).

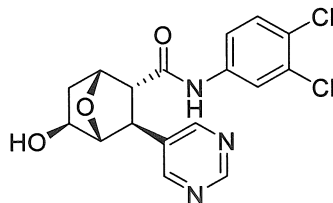
Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 3,59 phút LC-MS: Rt = 1,38 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,92 – 4,84 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H).

Ví dụ 140: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,69 phút; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 141: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



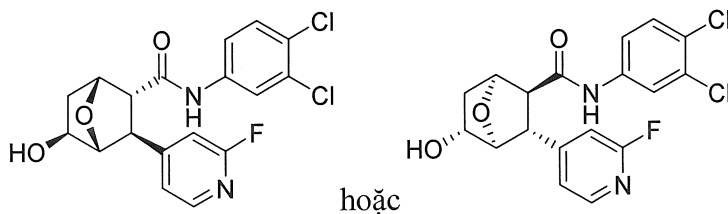
LC-MS: Rt = 1,37 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 380,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 5,05 – 4,99 (m, 1H), 4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,05 – 3,01 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,46 – 1,35 (m, 1H). Hỗn hợp ~6:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 142: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

LC-MS: Rt = 1,54 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 397,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,03 – 5,01 (m, 1H), 4,94 – 4,90 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,99 – 3,95 (m, 1H), 3,35 – 3,31 (m, 1H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H). Hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 142a và 142b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2A)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 142) là hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm AD-H @ 30 °C

Pha Động: 75% CO₂ / 25% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,30 phút LC-MS: Rt = 1,46 phút; MS m/z [M+H]⁺ 397,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,33 – 3,30 (m, 1H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,46 – 1,39 (m, 1H).

Đỉnh 2: Đỉnh được rửa giải thứ hai được tách bằng cách sử dụng Sắc ký lỏng siêu tới hạn với thời gian lưu = 4,22 phút được cô và được tái tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây để thu được hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

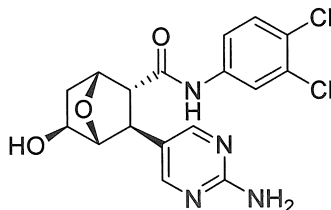
Pha Động: 80% CO₂ / 20% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

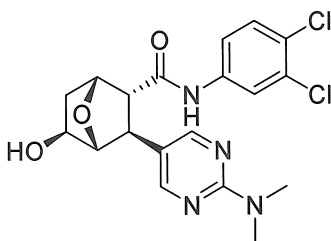
Đỉnh 2A: Đỉnh rửa giải thứ nhất. SFC Thời gian lưu = 1,21 phút LC-MS: Rt = 1,46 phút; MS m/z [M+H]⁺ 397,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,33 – 3,30 (m, 1H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,46 – 1,39 (m, 1H).

Ví dụ 143: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: Rt = 1,27 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,93 – 4,90 (m, 1H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,96 – 3,93 (m, 1H), 3,03 – 2,99 (m, 1H), 2,91 – 2,88 (m, 1H), 2,09 – 2,04 (m, 1H), 1,42 – 1,34 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 144: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



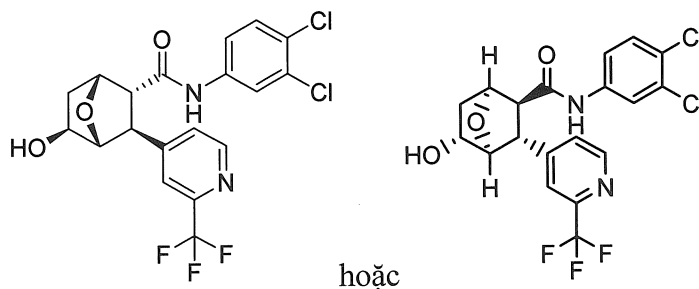
LC-MS: Rt = 1,39 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 423,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,94 – 4,91 (m, 1H), 4,89 – 4,86 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 3,06 – 3,04 (m, 1H), 2,91 – 2,88 (m, 1H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 1,41 – 1,35 (m, 1H). Hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 145: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflormetyl)pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid

LC-MS: Rt = 1,63 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 447,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 5,01 – 4,99 (m, 1H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 3,42 – 3,39 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 145a và 145b (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Quá trình tách không đối xứng rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 145) là hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm AD-H @ 30 °C

Pha Động: 90% CO₂ / 10% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

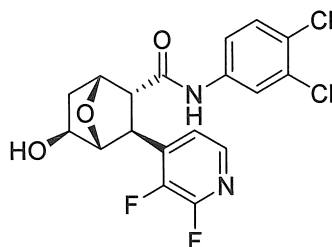
Dòng chảy: 2 ml/phút

Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 3,44 phút LC-MS: Rt = 1,71 phút; MS m/z [M+H]⁺ 447,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,03 – 4,99 (m, 1H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 3,43 – 3,39 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 4,56 phút LC-MS: Rt = 1,71 phút; MS m/z [M+H]⁺ 447,0.

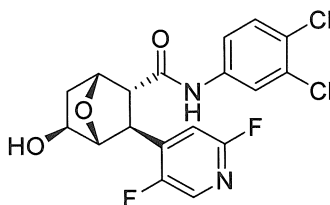
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,03 – 4,99 (m, 1H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H).

Ví dụ 146: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2,3-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



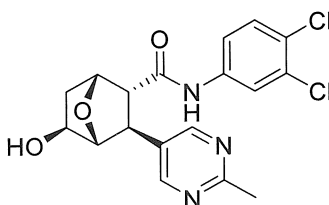
LC-MS: Rt = 1,58 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 415,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,2, Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,09 – 5,04 (m, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,63 – 3,58 (m, 1H), 3,02 – 2,96 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 147: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2,5-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



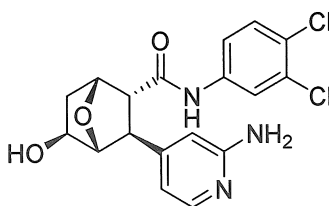
LC-MS: Rt = 1,57 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 415,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 4,7, 2,1 Hz, 1H), 5,08 – 5,01 (m, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,01 – 3,97 (m, 1H), 3,54 – 3,50 (m, 1H), 3,02 – 2,98 (m, 1H), 2,13 – 2,07 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H). ~hỗn hợp 4:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 148: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



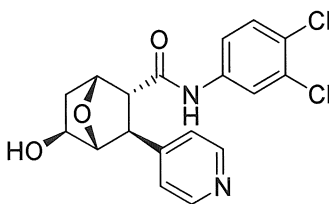
LC-MS: Rt = 1,37 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 394,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,97 (dd, $J = 2,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,8, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 4,99 – 4,96 (m, 1H), 4,94 – 4,91 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 3,01 – 2,97 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,12 – 2,06 (m, 1H), 1,44 – 1,38 (m, 1H). Hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 149: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



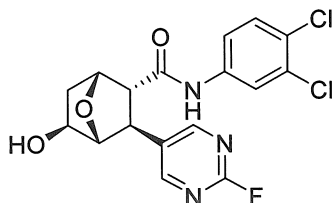
LC-MS: Rt = 1,29 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 394,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 7,98 – 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 6,37 – 6,30 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,95 – 4,91 (m, 1H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,95 – 3,91 (m, 1H), 3,01 – 2,98 (m, 1H), 2,90 – 2,86 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,41 – 1,35 (m, 1H). Hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 150: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



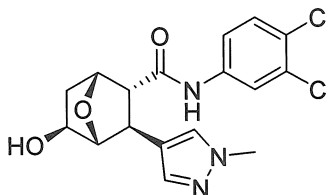
LC-MS: Rt = 1,25 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 379,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,50 – 8,47 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 4,99 – 4,96 (m, 1H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 2,99 – 2,95 (m, 1H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H). ~4:1 hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 151: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



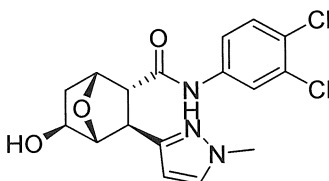
LC-MS: Rt = 1,44 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 398,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 5,04 – 5,01 (m, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,39 – 3,36 (m, 1H), 3,06 – 3,02 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H). Hỗn hợp ~2:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 152: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



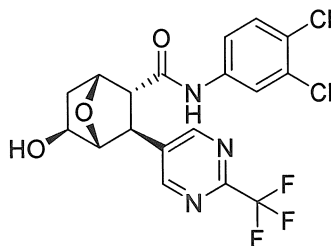
LC-MS: Rt = 0,95 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 382,1. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 153: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



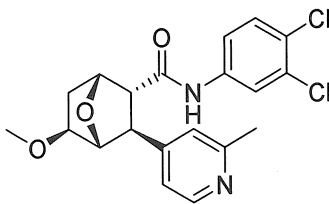
LC-MS: Rt = 0,97 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 382,1. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,95 – 4,86 (m, 1H), 4,81 – 4,76 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 1H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,38 – 1,32 (m, 1H). Hỗn hợp ~4:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 154: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflormethyl)pyrimidin-5-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamid



LC-MS: Rt = 1,13 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 448,1. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,09 – 5,02 (m, 1H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 3,12 – 3,07 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,50 – 1,40 (m, 1H). Hỗn hợp ~5:1 của các đồng phân vùng rượu.

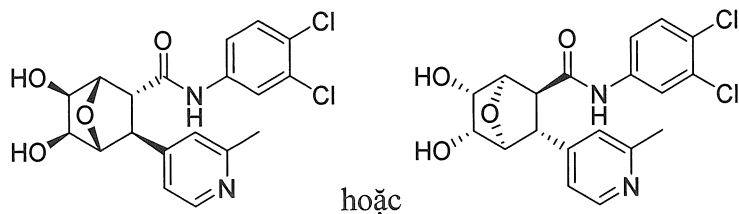
Ví dụ 155: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-metoxi-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Ví dụ 155 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 117 sử dụng methyl (1R,4S,5S)-3-bromo-5-metoxi-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat và methyl (1S,4S,6R)-3-bromo-6-metoxi-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1f) và dicloanilin trong bước A và axit (2-metylpyridin-4-yl)boronic trong bước C. LC-MS: Rt = 1,39 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 407,0. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 156 và 157 (tương ứng với đỉnh 1 và đỉnh 2)

(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc (1R,2S,3R,4S,5R,6S)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế từ methyl 3-bromo-7-oxabixyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat (Hợp chất trung gian 1c) sử dụng các Bước A-E và Bước G như trong Sơ đồ 5 sau đó là quá trình tách các đồng phân đối quang bằng sắc ký không đối xứng.

Bước A: Dung dịch của methyl 3-bromo-7-oxabixyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat (10,0 g, 43,3 mmol) trong 1:1 axeton/nước (200 mL) được bổ sung NMO (5,85 g, 43,3 mmol) tại 0 °C sau đó là bổ sung theo giọt osmi tetroxit (0,220 g, 0,866 mmol) trong axeton (15 mL) tại 0 °C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm ấm lên từ từ đến nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng. Dung môi được cô và cặn tạo thành được chiết bằng DCM (100mL 3x). Các lớp DCM kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc, và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được methyl 3-bromo-5,6-dihydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (6,5 g, 54%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,01 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,18 – 3,91 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

Bước B: Huyền phù của methyl 3-bromo-5,6-dihydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylat (3,81 g, 14,4mmol) trong toluen (150 mL) được bổ sung (dimetoxymetyl)benzen (2,63 g, 17,3 mmol) và pTsOH (137 mg, 0,719 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được gia nhiệt tại 70 °C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng FCC để thu được methyl 6-bromo-2-phenyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-epoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat là hỗn hợp 2:1 của các đồng phân không đối quang. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (m, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 6,5H), 6,37 (s, 1H), 6,04 (s, 0,5H), 5,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 1,2 Hz, 0,5H), 5,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 1,2 Hz, 0,5H), 4,77 – 4,68 (m, 2H), 4,68 – 4,63 (m, 1H), 3,85 (s, 4,5H). Hỗn hợp 2:1 của các đồng phân không đối quang:

Bước C: Dung dịch của 3,4-dicloanilin (0,628 g, 3,87 mmol) trong toluen (30 mL) được bổ sung 2,0 M Me₃Al trong toluen (2,10 ml, 4,20 mmol) tại 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó dung dịch của methyl 6-bromo-2-phenyl-3a,4,7,7a-

tetrahydro-4,7-epoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (1,14 g, 3,23 mmol) trong toluen (20 mL) được bổ sung theo giọt tại 0 °C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄Cl nước bão hòa và được pha loãng với EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các dung môi hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được (3aS,4S,7S,7aS)-6-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-2-phenyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-epoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit (450mg, 26%). LC-MS: Rt = 1,76 phút; MS m/z [M+H]⁺ 482,0.

Bước D: Dung dịch có khuấy chứa (3aS,4S,7S,7aS)-6-bromo-N-(3,4-diclophenyl)-2-phenyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-epoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit (650mg, 1,307 mmol) trong THF (40 mL) và nước (10 mL) tại 0 °C được bổ sung axit axetic (0,299 mL, 5,23 mmol) sau đó là sự bổ sung từng phần bột kẽm (342 mg, 5,23 mmol). Huyền phù đặc phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được trung hòa bằng natri bicacbonat nước bão hòa đến pH 7. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Hỗn hợp thô tạo thành được tinh chế bằng RP HPLC để thu được (3aS,4S,7R,7aR)-N-(3,4-diclophenyl)-2-phenyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-epoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: Rt = 1,62 và 1,66 phút; MS m/z [M+H]⁺ 404,1.

Bước E: Hỗn hợp của (3aS,4S,7R,7aR)-N-(3,4-diclophenyl)-2-phenyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-epoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit (180mg, 0,445mmol), 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (117 mg, 0,534mmol), clo(1,5-xyclooctadien)rodi(I) dime (11,0mg, 0,022mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (28mg, 0,045mmol), và kali cacbonat (30,8mg, 0,223 mmol) được nạp với 3:1 1,4-dioxan/H₂O (16 mL) và được làm sạch bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm ấm tại 100 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng RP HPLC để thu được (4S,5R,6S,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-2-phenylhexahydro-4,7-epoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,43 phút; MS m/z [M+H]⁺ 497,2.

Bước G: Dung dịch của (4S,5R,6S,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-2-phenylhexahydro-4,7-epoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamit (133 mg, 0,267 mmol) và 1,2,3,4,5-pentamethylbenzen (119mg, 0,802mmol) trong DCM (3,0 mL) được bổ sung theo giọt 1,0 M BCl₃ trong DCM (1,34 mL, 1,34mmol) tại 0 °C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong 1 giờ tại 0 °C và sau đó được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NaHCO₃ nước bão hòa, và lớp nước này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC để thu được *rac*-(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit là hỗn hợp của các đồng phân đối quang. LC-MS: Rt = 1,06 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,1.

Quá trình tách không đối xứng *rac*-(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng các điều kiện sau đây tạo ra các hợp chất được liệt kê sau đây:

Chi tiết Phương pháp:

Cột: 21 x 250 mm IA @ 30 °C

Pha Động: 75% CO₂ / 25% MeOH+0,5% isopropylamin

Phát Hiện: UV @ 220nm

Dòng chảy: 2 ml/phút

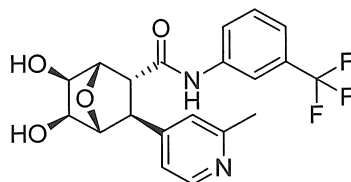
Đỉnh 1: SFC Thời gian lưu = 1,47 phút LC-MS: Rt = 1,07 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,83 (brs, 1H), 4,61 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,92 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Đỉnh 2: SFC Thời gian lưu = 2,54 phút LC-MS: Rt = 1,07 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,2.

Ví dụ 158-163 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 156 sử dụng methyl 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-carboxylat (Hợp chất trung

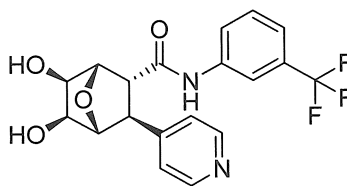
gian 1c) và các anilin khác nhau trong bước C và các este/axit boronic khác nhau trong Bước E.

Ví dụ 158: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



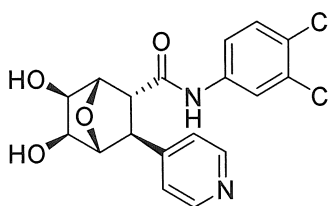
LC-MS: Rt = 1,05 phút; MS m/z [M+H]⁺ 409,2.

Ví dụ 159: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



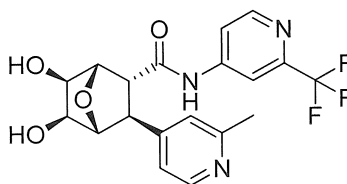
LC-MS: Rt = 1,07 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,2.

Ví dụ 160: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



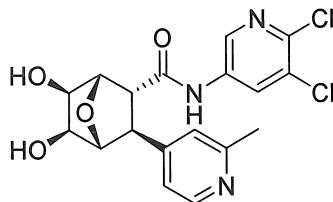
LC-MS: Rt = 1,08 phút; MS m/z [M+H]⁺ 395,1.

Ví dụ 161: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



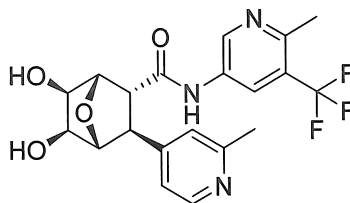
LC-MS: Rt = 0,85 phút; MS m/z [M+H]⁺ 410,2.

Ví dụ 162: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5,6-dihydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



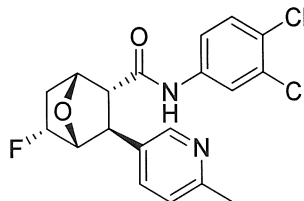
LC-MS: $R_t = 0,96$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 410,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,40 – 8,36 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,35 – 3,28 (m, 1H), 3,03 – 2,97 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ví dụ 163: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxy-N-(6-metyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: $R_t = 0,92$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 424,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 5,4, 1,7$ Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,59 – 2,56 (m, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 164: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

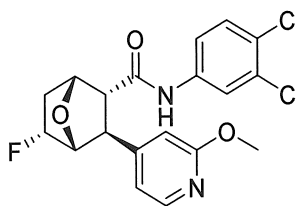


Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (5a, trong

đó $R_2 = 3,4\text{-diclophenyl}$ và $Ar = 6\text{-metylpýridin-3-yl}$, Ví dụ 138) sử dụng Bước A như trong Sơ đồ 6.

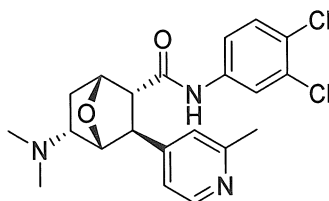
Bước A: Dung dịch có khuấy chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-metylpýridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (25 mg, 0,064mmol) trong DCM (1 mL) tại nhiệt độ phòng được bổ sung Xtalfluor-E (22 mg, 0,095mmol) và triethylamin trihydroflorua (0,021 mL, 0,127 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ, được làm mát đến 0 °C và được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat nước bão hòa. Hỗn hợp chất thô được chiết bằng DCM 3x. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng FCC để thu được (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(6-metylpýridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,46 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 395,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 71,0$ Hz, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 3,81 – 3,76 (m, 1H), 3,15 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,09 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 2H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 165: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metoxypýridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Ví dụ 165 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 164 sử dụng (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypýridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (5a, trong đó $R_2 = 3,4\text{-diclophenyl}$ và $Ar = 2\text{-metoxypýridin-4-yl}$, Ví dụ 139) trong bước A. LC-MS: Rt = 1,74 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 411,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,13 – 8,12 (m, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,95 – 6,92 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,31 – 5,13 (m, 1H), 4,84 – 4,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 – 3,76 (m, 1H), 3,25 – 3,21 (m, 1H), 3,11 – 3,08 (m, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 2H). Hỗn hợp ~2:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 166: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-(dimethylamino)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế từ (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (5a, trong đó $R_2 = 3,4$ -diclophenyl và $Ar = 2$ -methylpyridin-4-yl, Ví dụ 77) sử dụng Bước B và C như trong Sơ đồ 6.

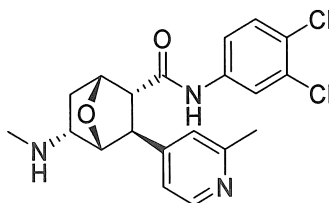
Bước B: Dung dịch có khuấy chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (200mg, 0,509 mmol) trong THF (5 mL) tại nhiệt độ phòng được bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (431 mg, 1,02mmol) và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng NaHCO_3 nước bão hòa và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-5-oxo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit. LC-MS: $R_t = 1,22$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 391,0.

Bước C: Dung dịch có khuấy chứa (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-5-oxo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (20mg, 0,051 mmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung một giọt axit axetic và dimethylamin trong THF (0,153 mL, 0,307 mmol). Phản ứng được làm mát đến 0°C và natri bohydrua (4 mg, 0,102mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó được làm ấm tại 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc và chất lọc được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng RP HPLC để thu được (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-(dimethylamino)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit. LC-MS: $R_t = 1,12$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 420,1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 4,13 –

4,08 (m, 1H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

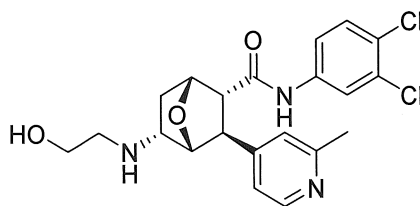
Ví dụ 167-177 dưới đây được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 166 sử dụng hợp chất trung gian 5a và các amin khác nhau trong bước C.

Ví dụ 167: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-(metylamino)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



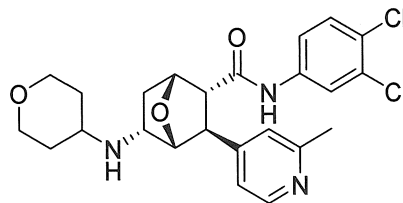
LC-MS: Rt = 1,10 phút; MS m/z [M+H]⁺ 406,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,90 – 4,84 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 3,99 – 3,95 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,15 – 3,11 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 168: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-((2-hydroxyetyl)amino)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



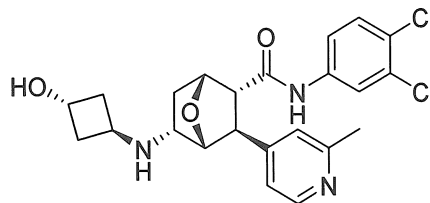
LC-MS: Rt = 1,06 phút; MS m/z [M+H]⁺ 436,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,87 – 4,84 (m, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 1H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,01 – 3,97 (m, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 3H), 2,59 – 2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 169: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



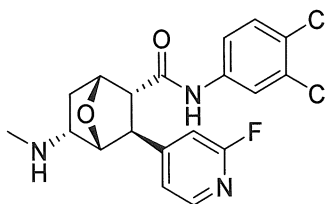
LC-MS: Rt = 1,16 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 476,2. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 170: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-(((1r,3R)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



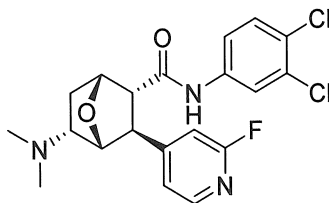
LC-MS: Rt = 1,07 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 462,2. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 171: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-(metylamino)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



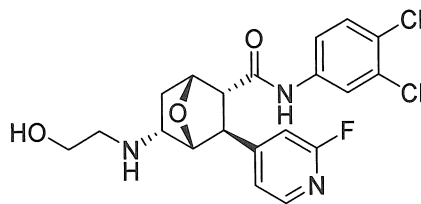
LC-MS: Rt = 1,26 phút; MS m/z $[M+H]^+$ 410,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,14 – 4,09 (m, 1H), 3,33 – 3,30 (m, 1H), 3,16 – 3,12 (m, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 1H), 1,27 – 1,21 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 172: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-(dimetylamino)-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



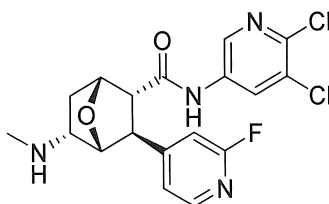
LC-MS: $R_t = 1,25$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 424,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 3,13 – 3,08 (m, 1H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 173: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-((2-hydroxyetyl)amino)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: $R_t = 1,21$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 440,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 3,36 – 3,31 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

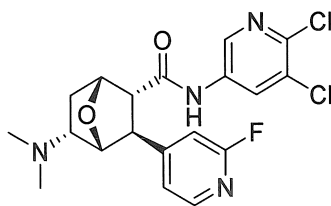
Ví dụ 174: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-(metylamino)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: $R_t = 1,11$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 411,2. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 5,2$ Hz,

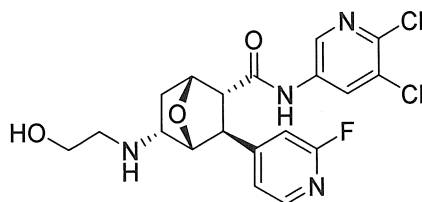
1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,94 – 4,90 (m, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,17 – 4,12 (m, 1H), 3,33 – 3,29 (m, 1H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 175: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-(dimethylamino)-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



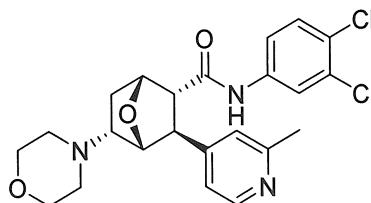
LC-MS: Rt = 1,13 phút; MS m/z [M+H]⁺ 425,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 1H), 4,57 – 4,53 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 176: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-((2-hydroxyetyl)amino)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



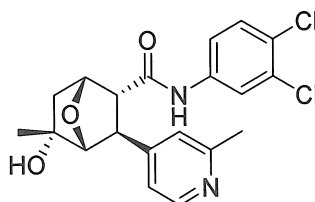
LC-MS: Rt = 1,08 phút; MS m/z [M+H]⁺ 441,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,92 – 4,86 (m, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 3,35 – 3,29 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,26 (dd, *J* = 12,8, 4,7 Hz, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 177: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-morpholino-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



LC-MS: $R_t = 1,15$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 462,1. Hỗn hợp của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 178: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



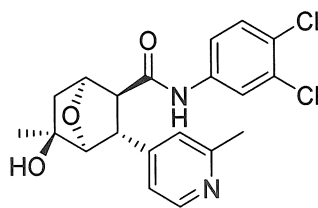
Hợp chất tiêu đề được điều chế từ đồng phân đối quang đơn (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (5a, trong đó $R_2 = 3,4$ -diclophenyl và $Ar = 2$ -metylpyridin-4-yl, Ví dụ 77a) sử dụng các Bước B và D như trong Sơ đồ 6.

Bước B: Dung dịch có khuấy chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (200mg, 0,509 mmol) trong THF (5 mL) tại nhiệt độ phòng được bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (431 mg, 1,017 mmol) và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng $NaHCO_3$ nước bão hòa và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-oxo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit. LC-MS: $R_t = 1,22$ phút; MS m/z $[M+H]^+$ 391,0.

Bước D: Dung dịch chứa (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-oxo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (10,4 mg, 0,027 mmol) trong THF (0,5 mL) tại nhiệt độ phòng được xử lý bằng MeMgBr, 3,0 M trong dietyl ete (35,4 μ l, 0,106 mmol) và được khuấy trong 2 giờ. MeMgBr bổ sung, 3,0 M trong dietyl ete (35,4 μ l, 0,106 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl nước bão hòa, được pha loãng bằng

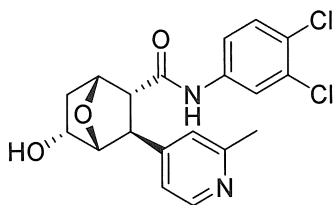
EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit. LC-MS: $R_t = 1,27$ phút; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2.

Ví dụ 179: (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-5-metyl-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Ví dụ 179 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 178 sử dụng đồng phân đối quang đơn (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 77c). LC-MS: $R_t = 1,27$ phút; MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2. hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 180: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



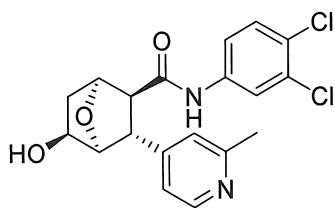
Hợp chất tiêu đề được điều chế từ đồng phân đối quang đơn (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (5a, trong đó $R_2 = 3,4$ -diclophenyl và $\text{Ar} = 2$ -metylpyridin-4-yl, Ví dụ 77a) sử dụng các Bước B và E như trong Sơ đồ 6.

Bước B: Dung dịch có khuấy chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (200mg, 0,509 mmol) trong THF (5 mL) tại nhiệt độ phòng được bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (431 mg, 1,017 mmol) và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng NaHCO_3 nước bão hòa và nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô. Cặn tạo thành được tinh

chế bằng FCC để thu được (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-oxo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,22 phút; MS m/z [M+H]⁺ 391,0.

Bước E: Dung dịch chứa (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-metylpyridin-4-yl)-5-oxo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (18mg, 0,046 mmol) trong THF (1 mL) tại nhiệt độ phòng được xử lý bằng NaBH₄ (6,96 mg, 0,184mmol) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với NaHCO₃ nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), được lọc, và được cô. Cặn tạo thành được tinh chế bằng FCC để thu được (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit. LC-MS: Rt = 1,20 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,87 – 4,79 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,17 – 4,13 (m, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,54 – 1,46 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

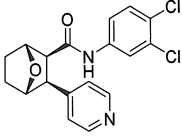
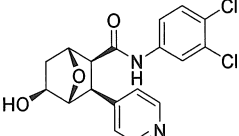
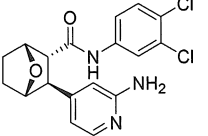
Ví dụ 181: (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit



Ví dụ 181 được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong ví dụ 180 sử dụng đồng phân đối quang đơn (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit (Ví dụ 77c). LC-MS: Rt = 1,20 phút; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,36 – 8,34 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,81 (m, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,17 – 4,11 (m, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 1H), 3,15 – 3,09 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 1H). Hỗn hợp >20:1 của các đồng phân vùng rượu.

Ví dụ 182. Kết hợp nhóm 5S-hydroxyl vào lõi oxa vòng đôi làm giảm sự ức chế CYP3A4 và độ thanh thải bên trong ở cả vi thể gan chuột cống và người của các hợp chất, như được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1

		 Ví dụ 47a	 Ví dụ 149	
các vi thể gan chuột cống CL _{int} (μL/phút/mg)	466	7	243	11
các vi thể gan người CL _{int} (μL/phút/mg)	202	7	38	7
sự ức chế CYP3A4 (μM)	6	>25	5	20

Các thử nghiệm sinh học

Các hợp chất theo sáng chế được đánh giá trong các thử nghiệm sau đây: (1) thử nghiệm Collagen loại II để đo sự biệt hóa tạo sụn; (2) thử nghiệm hoạt tính Alkaline Phosphatase (ALP) để xác định khả năng của các hợp chất ngăn ngừa sự phình đại tế bào sụn trong các tế bào sụn khớp người bình thường (NHAC) và dòng tế bào C3H10T1/2; và (3) thử nghiệm lưu lượng canxi.

Bảng 2. Các chất phản ứng được sử dụng trong thí nghiệm

Mô tả	Công ty	Số danh mục	Sự pha loãng / Nồng độ
Colagenaza, Loại II	Worthington Biochemicals	CLS-2	0,2 mg/ml
Kháng collagen loại II	Abcam	3092	1:500
Kháng 647 chuột nhắt	Life Technologies	A-21235	1:5000
Albumin huyết thanh bò (BSA)			
Triton X-100			
Hoescht 33342	Life Technologies	H3570	1:1000
Muối RR xanh dương nhanh	Sigma	F0500-25G	0,024% w/v
Dung dịch Naphthol AS-MX Phosphat Alkaline	Sigma	855-20ML	4% v/v
Thuốc nhuộm canxi 5	Molecular Devices	R8186	100ml/lọ
Probenecid	Sigma	P8761-100G	5mM
HEPES	Hyclone	SH30237,01	10mM

Nuôi cấy tế bào

Các tế bào sụn khớp người bình thường (NHAC) được mua từ PromoCell (Heidelberg, Đức) và được sinh trưởng trong Môi trường sinh trưởng tế bào sụn (CGM; Lonza, Walkersville, MD). Dòng tế bào C3H10T1/2 (dòng 8) được mua từ ATCC (Manassas, VA) và được sinh trưởng trong DMEM/glucoza cao được bổ sung 10% FBS và kháng sinh/chống nấm (ThermoFisher scientific, Waltham, MA). Tế bào gốc tạo sụn người (CPC) được thu từ các tế bào sụn khớp sơ cấp người (Lonza, Walkersville, MD) mà được tách thành các tế bào đơn, được sinh trưởng theo dòng vô tính trong môi trường sinh trưởng tế bào gốc trung mô (MSCGM; Lonza, Walkersville MD) và được kháng

định là các gốc trung mô qua sự biệt hóa tạo sụn, tạo xương và tạo mỡ. Các tế bào này là FACS được phân loại và được chứng minh là dương tính >98% đối với CD166 và CD105. CPC được nuôi cấy lên đến 20 lần mà không có sự thay đổi ở đặc tính tế bào, tốc độ sinh trưởng hoặc biệt hóa được xác định.

Thử nghiệm collagen loại II và Định lượng

Để bắt đầu quá trình tạo sụn trong các CPC sơ cấp, 8000 tế bào được cấy trên mỗi giếng trong đĩa Costar 96 giếng trong MSCGM. Sau 24 giờ, MSCGM được loại bỏ và được thay thế bằng DMEM chứa 1% FBS. Hợp chất thử nghiệm sau đó được bổ sung vào mỗi giếng tại liều chỉ định. Các mẻ nuôi cấy được sinh trưởng tại 37°C trong 18 ngày. Sự bổ sung môi trường bằng 50µl DMEM bổ sung chứa 1% FBS được cho 10 ngày sau khi cảm ứng tạo sụn.

Để phát hiện sự có mặt của Collagen loại II, hCPC được cố định bằng 10% formalin trong 20 phút, được thấm bằng PBS chứa 0,1% triton X-100, 0,2mg/ml Collagenaza 2 trong 10 phút, được phong bế bằng PBS chứa 5% BSA trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng, sau đó cảm ứng bằng kháng thể sơ cấp (kháng thể kháng collagen loại II) trong PBS chứa 1% BSA qua đêm tại 4°C. Các tế bào được rửa 3 lần bằng PBS và được ủ bằng kháng thể thứ cấp liên hợp với chất phát huỳnh quang và thuốc nhuộm Hoechst trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng, sau đó rửa bằng PBS trong 3 lần.

Cường độ nhuộm tổng được chụp hình bằng kính hiển vi huỳnh quang và / hoặc được định lượng bằng chụp hình dung lượng cao bằng thiết bị ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Các phân tích số liệu được thực hiện với ứng dụng đánh giá tế bào đa bước sóng được tùy chỉnh.

Nhuộm Alkaline Phosphatase và Định lượng ở NHAC

Để bắt đầu sự biệt hóa trong NHAC, 16.000 tế bào được cấy/giếng trong đĩa Costar 96 giếng trong môi trường CGM (Lonza). Sau 24 giờ, MSCGM được loại bỏ và được thay thế bằng DMEM chứa 1% FBS. Hợp chất thử nghiệm sau đó được bổ sung vào mỗi giếng tại liều chỉ định. Các mẻ nuôi cấy được sinh trưởng tại 37°C trong 10 ngày.

Để phát hiện sự có mặt của tế bào phôi thai, các NHAC được cố định bằng 10% formalin và thuốc nhuộm Hoeschst trong 20 phút, được rửa trong PBS, sau đó được nhuộm bằng muối RR xanh dương nhanh với dung dịch Naphthol AS-MX Phosphat

Alkaline. Khi các tế bào được quan sát trở nên xanh, sau khoảng 2 giờ tại 37°C, chúng được rửa bằng PBS ba lần.

Cường độ nhuộm tổng được chụp hình bằng kính hiển vi huỳnh quang, sử dụng bước sóng 651, và / hoặc được định lượng bằng chụp hình dung lượng cao bằng thiết bị ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Các phân tích số liệu được thực hiện với ứng dụng đánh giá tế bào đa bước sóng được tùy chỉnh.

Nhuộm Alkaline Phosphatase và Định lượng ở C3H10T1/2

Để bắt đầu sự biệt hóa trong C3H10T1/2, Clone 8 (ATCC cat# CCL-226), 4.000 tế bào được cấy/giếng trong đĩa 384 Perkin Elmer CellCarrier Ultra trong DMEM/glucose cao (HyClone cat# SH30022,01) chứa 10% FBS và 1x Kháng sinh/kháng nấm (HyClone cat# SV30079,01). Sau 24 giờ, hợp chất thử nghiệm sau đó được bổ sung vào mỗi giếng tại liều chỉ định. Các mẻ nuôi cấy trường được sinh trưởng tại 37°C trong 6 ngày.

Để phát hiện sự có mặt của tế bào phôi thai, các C3H10T1/2 được cố định bằng 4% paraformaldehyde và thuốc nhuộm Hoechst trong 20 phút, được rửa trong PBS, sau đó được nhuộm bằng Muối RR xanh dương nhanh với dung dịch Naphthol AS-MX Phosphate Alkaline. Khi các tế bào được quan sát trở nên xanh, sau khoảng 3 giờ tại 37°C, chúng được rửa bằng PBS sáu lần.

Nhuộm ALP được chụp hình bằng kính hiển vi huỳnh quang, sử dụng bước sóng 561, và / hoặc được định lượng bằng chụp hình dung lượng cao bằng thiết bị ImageXpress Micro Confocal (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Các phân tích số liệu được thực hiện với ứng dụng đánh giá tế bào đa bước sóng được tùy chỉnh quan sát nhiều tế bào dương tính ALP trên mỗi giếng.

Thử nghiệm lưu lượng canxi và Định lượng

NHAC được cấy trong đĩa 1536 Greiner tại 2000 tế bào/giếng trong thể tích 4ul. 24 giờ sau đó, 4ul dung dịch thuốc nhuộm canxi 5 (Muối cân bằng Hank/đệm HEPES chứa 5mM Probenecid) sau đó được bổ sung và được ủ trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng. Đọc huỳnh quang tại bước sóng kích xạ là 470-495nm và bước sóng phát xạ là 515-575nm được thực hiện sử dụng hệ thống sàng lọc thông lượng cao FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Hợp chất thử nghiệm sau đó được bổ sung vào mỗi giếng tại liều chỉ định. Tín hiệu được đo trước và sau sự phân tán hợp chất sử dụng khoảng cách thời gian

thứ nhất là 1 giây trong 60 kết quả đọc và khoảng cách thời gian thứ hai là 3 giây trong 20 kết quả đọc. Số liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Molecular Devices ScreenWorks®.

Hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế trong sau các thử nghiệm được tổng hợp trong bảng 3. Chú thích: (A) thử nghiệm lưu lượng canxi; (B) thử nghiệm collagen loại II; (C) thử nghiệm alkaline phosphatase ở NHAC; và (D) thử nghiệm alkaline phosphatase ở C3H10T1/2.

Bảng 3

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
1	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	3,4 (164)			
2	<i>rac</i> -(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-metylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (0)			
3	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-metylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	0,30 (45)			
4	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-	>50 (0)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
	methylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit				
5	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(4,5-diclopyridin-2-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (28)			
6	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5-clo-6-methylpyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (18)			
7	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (17)			
8	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			
9	(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-7-	>50 (50)		>31 (62)	>20 (16)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
	oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit				
10	(1S,2S,3S,4S,6R)-6-hydroxy- 3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (0)			
11	<i>rac</i> -(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy- 3-(pyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (0)			
11a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy- 3-(pyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (55)			
12	<i>rac</i> -(1R,2S,3S,4R,5S)-5- hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N- [3-(triflometyl)phenyl]-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (27)			
12a	(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hydroxy- 3-(pyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7-	0,27 (98)	2,9 (91)	48 (65)	>20 (6)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
	oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit				
13	(1S,2S,3S,4S,6R)-6-hydroxy- 3-(pyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (22)			
14	(1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4- diclophenyl)-5-flo-3-(2- metylpyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	4,5 (68)			
15	(1R,2S,3S,4R,5R)-5-flo-N-(6- metoxypyridin-3-yl)-3-(2- metylpyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	8,3 (115)			
16	(1R,2S,3S,4R,5R)-5-flo-3-(2- metylpyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (0)			
17	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4- diclophenyl)-5-flo-3-(2- metylpyridin-4-yl)-7-	21 (105)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
	oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit				
18	(1R,2S,3S,4R,5S)-5-flo-3-(2- methylpyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (0)			
19	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-5-flo-3-(2- methylpyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (0)			
20	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4- diclophenyl)-5-flo-3-(2- metoxypyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	25 (258)			
21	(1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2- aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4- diclophenyl)-5-flo-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (5)			
22	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4- diclophenyl)-5-flo-3-(6- methylpyridin-3-yl)-7-	27 (159)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
	oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit				
23	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4- diclophenyl)-5-flo-3-(2- flopyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	4,2 (128)			
24	<i>rac</i> -(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N- (3,4-diclophenyl)-7-(2- metylpyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	>50 (54)			
24a	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4- diclophenyl)-7-(2- metylpyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	6,1 (99)	0,78 (29)	30 (100)	>20 (28)
24b	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4- diclophenyl)-7-(2- metylpyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	>50 (0)			
25	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4- diclophenyl)-7-(2- metoxypyridin-4-yl)-8-	11 (71)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
	oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit				
26	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4- diclophenyl)-7-(2-flopyridin- 4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	17 (52)			
27	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2- methylpyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	23 (54)			
28	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4- diclophenyl)-7-(pyrimidin-5- yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan- 6-carboxamit	13 (120)		34 (71)	>20 (48)
29	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4- diclophenyl)-7-(pyrimidin-5- yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	23 (167)			
30	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4- diclophenyl)-7-(2,3- diflopyridin-4-yl)-8-	>50 (6)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
	oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit				
31	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4- diclophenyl)-7-(2,3- diflopyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	10 (133)			
32	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-7-(2,3- diflopyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	13 (143)			
33	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6- metoxypyridin-3-yl)-7- (pyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	4,6 (49)			
34	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2,3- diflopyridin-4-yl)-N-(6- metoxypyridin-3-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	>50 (3)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
35	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (0)			
36	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-flopyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	8,6 (124)			
37	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(pyrimidin-5-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (26)			
38	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(pyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	9,9 (36)			
39	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	0,53 (40)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
40	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (37)			
41	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-flopyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	24 (121)			
42	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	18 (57)			
43	<i>rac</i> -(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (168)			
43a	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (0)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
43b	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (3)			
44	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (0)			
45	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	14 (32)			
46	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (0)			
47	<i>rac</i> -(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	7,8 (38)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
47a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (68)	2,1 (82)	33 (88)	>20 (23)
48	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-methylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	22 (80)			
49	<i>rac</i> -(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	11 (77)			
49a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	0,84 (53)			
49b	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (31)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
50	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	21 (308)			
51	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			
52	<i>rac</i> -(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (4)			
52a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (96)	0,49 (80)	17 (71)	>20 (36)
52b	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (1)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
53	<i>rac</i> -(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (43)			
53a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (12)	13 (44)	31 (83)	>20 (0)
53b	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (119)			
54	<i>rac</i> -(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (22)			>20 (35)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
54a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	3,5 (45)			>20 (35)
54b	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (16)			>20 (46)
55	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			
56	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			
57	(1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (56)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
58	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2,5-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			
59	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2,3-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	1,2 (254)			
60	(1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (2)			
61	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (24)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
62	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	8,2 (61)			
63	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-metoxo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (9)			
64	(1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	21 (253)			
65	(1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	18 (169)			
66	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-clo-3-xyanophenyl)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	20 (179)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
67	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-clo-2-xyanophenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (39)			
68	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-clo-3-flophenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	15 (306)			
69	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometoxy)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	21 (180)			>20 (63)
70	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (25)			>20 (1)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
71	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-[3- flo-4-(triflometoxy)phenyl]-7- (2-metylpyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	6,2 (250)			
72	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-7-(2,3- diflopyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	7,7 (208)			
73	(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-7-(2,3- diflopyridin-4-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	16 (127)			
74	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-7-(6- metylpyridin-3-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	7,7 (90)			>20 (83)
75	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-7- (pyrimidin-5-yl)-8- oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6- carboxamit	4,4 (73)			>20 (45)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
76	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	5,8 (123)			
77	<i>rac</i> -(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	26 (49)			
77a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	26 (182)	0,69 (120)	3,5 (114)	>20 (45)
77b	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	20 (157)			>20 (47)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
77c	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	13 (72)			3,9 (72)
77d	(1R,2S,3R,4R,6S)-N-(3,4-diclophenyl)-6-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	33 (92)			>20 (54)
78	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-[3-clo-4-(2-flophenyl)phenyl]-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (70)			
79	(1R,2R,3S,4R,5S)-5-hydroxy-N-(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (113)			>20 (34)
80	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(4,5-diclopyridin-2-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (32)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
81	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5-clo-6-methylpyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	2,7 (34)			
82	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyrimidin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (74)			
83	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (38)	1,5 (150)	12 (106)	>20 (34)
84	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (61)			>20 (31)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
85	(1R,2R,3S,4R,5S)-5-hydroxy- 3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7- oxabicyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (56)			
86	(1S,2R,3S,4S,6R)-6-hydroxy- 3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7- oxabicyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (38)			
87	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-5-hydroxy- 3-(pyridin-4-yl)-7- oxabicyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (14)			
88	(1R,2R,3S,4R,5S)-5-hydroxy- 3-(pyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7- oxabicyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (27)			
89	(1S,2R,3S,4S,6R)-6-hydroxy- 3-(pyridin-4-yl)-N-[3- (triflometyl)phenyl]-7- oxabicyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (0)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
90	<i>rac</i> -(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (45)			
90a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (101)	2,3 (65)	>50 (98)	>20 (48)
90b	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (44)			>20 (45)
91	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2,3-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	4,4 (66)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
92	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (57)			
93	(1S,2R,3S,4S,6S)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (7)			
94	(1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	18 (157)			>20 (0)
95	(1R,2S,3R,4R,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	11 (113)			
96	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	14 (281)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
97	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (2)			
98	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-diclopypiridin-3-yl)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	21 (404)			
99	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometoxy)phenyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	18 (383)			
100	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-N-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	18 (310)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
101	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	29 (62)			
102	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-flo-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	2,1 (84)			
103	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-flo-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	24 (153)			10 (79)
104	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-dichlorophenyl)-6-flo-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	14 (96)			
105	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-dichlorophenyl)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	8,2 (106)			1,7 (68)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
106	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	24 (84)			
107	(1R,2R,3S,4R,5S)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	12 (139)			
108	(1S,2R,3S,4S,6R)-6-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	27 (137)			
109	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	28 (164)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
110	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-6-flo-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	28 (199)			
111	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	28 (87)			
112	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	28 (99)			
113	(1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	30 (103)			
114	(1S,2R,3S,4S,6R)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	30 (127)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
115	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-flo-3-(6-methylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	33 (49)			
116	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-6-flo-3-(6-methylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	23 (58)			
117	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-methylpyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	3,0 (177)			7,0 (59)
118	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metoxypyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	8,2 (118)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
119	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-flopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	25 (149)			
120	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	20 (102)			4,4 (119)
121	<i>rac</i> -(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	26 (353)			
121a	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	2,7 (231)			4,5 (80)
121b	(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-(2-metylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	22 (92)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
122	<i>rac</i> -(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	5,0 (32)			
122a	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	25 (160)			
122b	(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	17 (217)			
123	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(6-metylpyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (0)			>20 (48)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
124	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	2,8 (160)			17 (59)
125	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	17 (162)			
126	<i>rac</i> -(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	10 (212)			
126a	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	5,4 (233)			
126b	(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	5,6 (103)			>20 (42)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
127	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2,3-diflopyridin-4-yl)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (62)			
128	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	>50 (27)			>20 (39)
129	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-flopyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	10 (146)			
130	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(pyrimidin-5-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	10 (237)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
131	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(pyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	19 (360)			
132	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	18 (321)			
133	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	25 (158)			
134	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-flopyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	19 (249)			
135	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(2-metylpyrimidin-5-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	16 (237)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
136	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	17 (254)			
137	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclophenyl)-7-(pyridin-4-yl)-8-oxatrixyclo[3.2.1.0 ^{2,4}]octan-6-carboxamit	21 (202)			
138	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-metylpyridin-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			>20 (24)
139	<i>rac</i> -(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	21 (223)			
139a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	25 (275)			1,8 (54)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
139b	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	26 (141)			7,7 (82)
140	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	15 (292)			
141	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	13 (43)			
142	<i>rac</i> -(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	28 (142)			
142a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	22 (68)	1,2 (83)	33 (93)	6,6 (81)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
142b	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	0,79 (54)			
143	(1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			
144	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	30 (183)			
145	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	17 (246)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
145a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit				1,2 (100)
145b	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit				11 (83)
146	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2,3-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	20 (150)			
147	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2,5-diflopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	28 (284)			
148	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyrimidin-5-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	7,8 (51)			18 (58)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
149	(1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	26 (112)			8,3 (58)
150	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (5)			
151	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyrimidin-5-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			
152	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	12 (44)			2,0 (61)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
153	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	19 (121)			>20 (46)
154	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	26 (236)			4,0 (75)
155	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-metoxo-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	26 (262)			
156	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	18 (28)	0,95 (99)	15 (103)	>20 (42)
157	(1R,2S,3R,4S,5R,6S)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	29 (57)	2,1 (59)	32 (84)	>20 (15)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
158	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (31)			
159	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxy-3-(pyridin-4-yl)-N-[3-(triflometyl)phenyl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (11)			
160	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclophenyl)-5,6-dihydroxy-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (32)			
161	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-N-[2-(triflometyl)pyridin-4-yl]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (29)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ µM (% Hiệu quả)
162	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-5,6-dihydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (25)			
163	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihydroxy-N-[6-methyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (23)			
164	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-fluoro-3-(6-methylpyridin-3-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (0)			
165	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-fluoro-3-(2-methoxypyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	6,0 (110)			>20 (59)
166	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-(dimethylamino)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-	24 (68)			>20 (0)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
	oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit				
167	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4- diclophenyl)-5-(methylamino)- 3-(2-methylpyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	6,9 (83)			
168	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4- diclophenyl)-5-[(2- hydroxyetyl)amino]-3-(2- methylpyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	0,32 (114)			>20 (0)
169	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4- diclophenyl)-3-(2- methylpyridin-4-yl)-5-[(oxan- 4-yl)amino]-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	>50 (69)			>20 (54)

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
170	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-methylpyridin-4-yl)-5- {[(1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl]amino}-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (37)			
171	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-(methylamino)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	24 (237)			
172	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-(dimethylamino)-3-(2-flopyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	16 (177)			
173	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-[(2-hydroxyetyl)amino]-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	27 (54)			
174	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-diclopyridin-3-yl)-3-(2-	>50 (37)			

Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
	flopyridin-4-yl)-5- (methylamino)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit				
175	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-5- (dimethylamino)-3-(2- flopyridin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	29 (186)			
176	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6- diclopyridin-3-yl)-3-(2- flopyridin-4-yl)-5-[(2- hydroxyethyl)amino]-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	25 (51)			
177	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4- diclophenyl)-3-(2- methylpyridin-4-yl)-5- (morpholin-4-yl)-7- oxabixyclo[2.2.1]heptan-2- carboxamit	22 (211)	1,5 (34)	>50 (33)	1,5 (103)

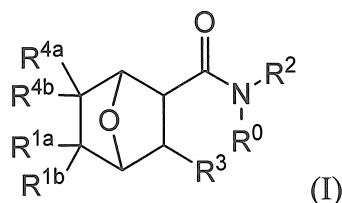
Thí nghiệm số		(A) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(B) EC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(C) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)	(D) IC ₅₀ μM (% Hiệu quả)
178	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-5-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (1)			
179	(1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-5-methyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	>50 (22)			
180	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	30 (113)			11 (69)
181	(1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit	27 (243)			>20 (28)

Được hiểu là các ví dụ và các phương án được mô tả trong đây chỉ nhằm mục đích minh họa và các cải biến hoặc thay đổi khác nhau sẽ được gợi ý để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và được bao gồm trong tinh thần và tầm hiểu biết

của sáng chế và phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Toàn bộ các công bố, sáng chế và đơn sáng chế được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng, hoặc đồng phân lập thể của nó;



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

R^2 là phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi gốc có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó R^2 không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bởi halo, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy được thế bởi halo, xyano, C_{1-6} alkylsulfonyl, phenyl không được thế hoặc được thế bởi halo hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó R^3 không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bởi halo, C_{1-6} alkoxy hoặc $-NR^5R^6$;

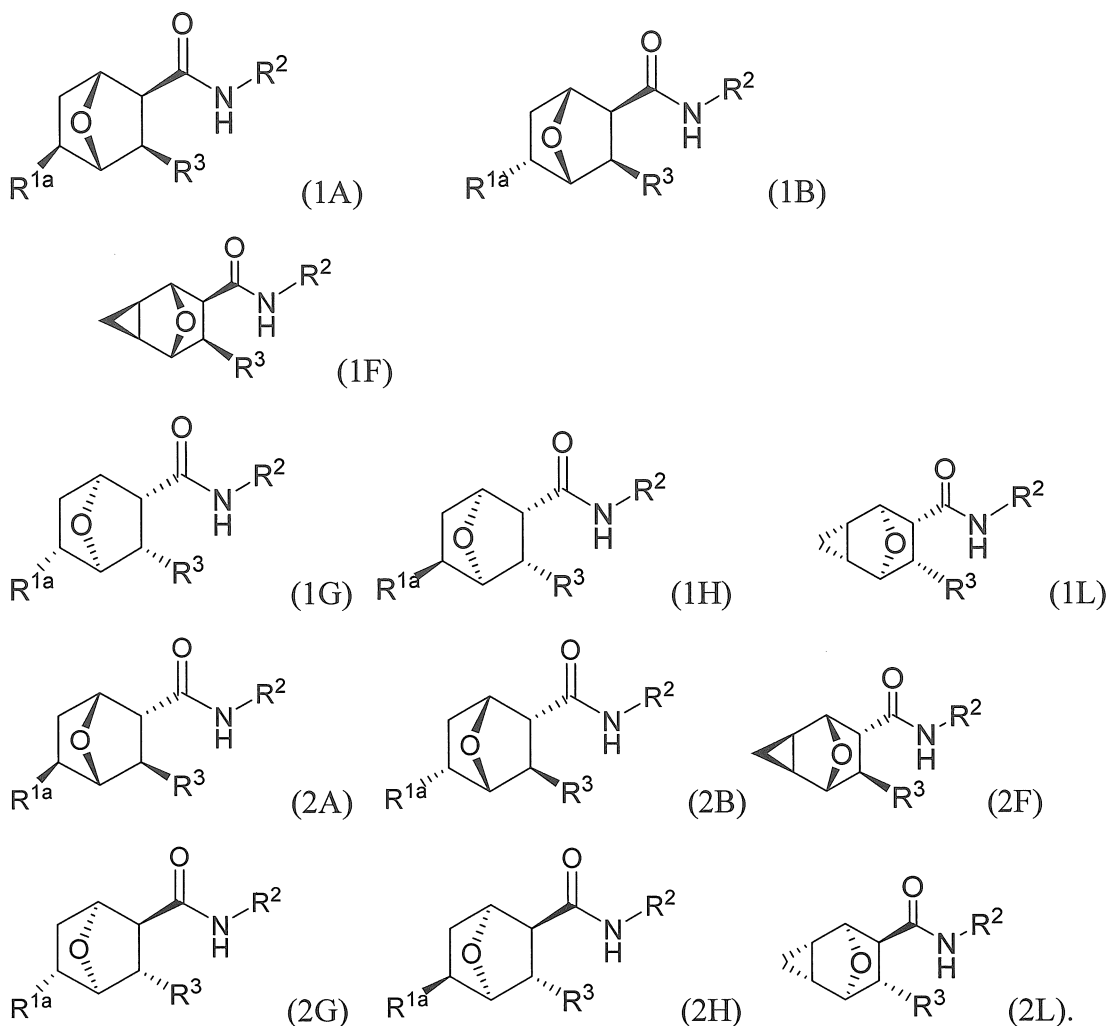
một trong số R^{1a} và R^{1b} là hydro và gốc còn lại là hydroxyl;

R^{4a} và R^{4b} là hydro; hoặc trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} cùng với một trong số R^{4a} và R^{4b} tạo thành xyclopropyl với hai nguyên tử cacbon mà R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} và R^{4b} này gắn vào tương ứng;

R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

theo cách khác, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng, hoặc đồng phân lập thể của nó, trong đó hợp chất này có công thức (1A), (1B), (1F), (1G), (1H), (1L), (2A), (2B), (2F), (2G), (2H) hoặc (2L);



3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dung, hoặc đồng phân lập thể của nó, trong đó hợp chất này có công thức (1A), công thức (1G), công thức (1L), công thức (2A), công thức (2G) hoặc công thức (2L).

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} là hydro và gốc còn lại là hydroxyl; và R^{4a} và R^{4b} là hydro.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} và một trong số R^{4a} và R^{4b} cùng với nguyên tử vòng cacbon tạo thành xyclopropyl được dung hợp với vòng hai vòng.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^2 là phenyl, pyridyl, pyrazolyl, thiazolyl hoặc piperidinyl, mỗi loại trong số chúng không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl

được thế bởi halo, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxy được thế bởi halo, xyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, phenyl không được thế hoặc được thế bởi halo.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R² được chọn từ:

phenyl được thế bởi 3,4-diclo; 2-triflometyl; 3-triflometyl; 3-xyano-4-clo; 2-xyano-4-clo; 3-flo-4-clo; 3-triflometoxy; 3-flo-4- triflometoxy; hoặc 3-clo-4-(2-flophenyl);

pyridin-4-yl được thế bởi 6-metoxi hoặc 2-triflometyl;
pyridin-3-yl được thế bởi 5,6-diclo; 6-metoxi; 5-clo-6-metyl hoặc 5-triflometyl-6-metyl;

pyridin-2-yl được thế bởi 4,5-diclo;

1H-pyrazol-3-yl được thế bởi 1-metyl;

thiazol-2-yl được thế bởi 5-metyl; và

piperidin-4-yl được thế bởi 1-metylsulfonyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R³ là pyridyl, pyrimidinyl hoặc pyrazolyl, mỗi gốc trong số chúng không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl được thế bởi halo, C₁₋₆alkoxy hoặc -NR⁵R⁶.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R³ được chọn từ:

pyridin-4-yl không được thế hoặc được thế bởi 2-metyl; 2-triflometyl; 2-metoxi; 2-amino; 2-flo; 2,3-diflo; hoặc 2,5-diflo;

pyridin-3-yl không được thế hoặc được thế bởi 6-metyl; 6-metoxi; hoặc 5,6-diclo;

pyridin-2-yl được thế bởi 6-triflometyl;

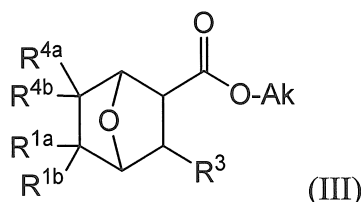
pyrimidin-5-yl không được thế hoặc được thế bởi 2-flo, 2-metyl, 2-amino, 2-triflometyl, 2-morpholinyll hoặc 2-di-metylamino;

pyrimidin-4-yl được thế bởi 2-metyl; và

1H-pyrazol-4-yl hoặc 1H-pyrazolyl-3-yl được thế bởi 1-metyl.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-metylpyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-methylpyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc muối được dụng của nó.
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc muối được dụng của nó.
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-3-(2-flopyridin-4-yl)-5-hydroxy-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc muối được dụng của nó.
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc muối được dụng của nó.
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclophenyl)-5-hydroxy-3-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit hoặc muối được dụng của nó.
16. Hợp chất có công thức (III)



trong đó Ak là C₁₋₆ alkyl;

R³ là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; trong đó R³ không được thế hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl được thế bởi halo, C₁₋₆alkoxy hoặc -NR⁵R⁶;

một trong số R^{1a} và R^{1b} là hydro và gốc còn lại là hydroxyl;

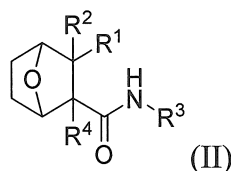
R^{4a} và R^{4b} là hydro; hoặc trong đó một trong số R^{1a} và R^{1b} cùng với một trong số R^{4a} và R^{4b} tạo thành xyclopropyl với hai nguyên tử cacbon mà R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} và R^{4b} này gắn vào tương ứng;

R⁵ và R⁶ độc lập là hydro hoặc C₁₋₆alkyl;

theo cách khác, R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó, và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

18. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng hoặc đồng phân lập thể của nó, và một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu; trong đó một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu này được chọn từ protein giống angiopoietin 3 (ANGPTL3), yếu tố làm tăng insulin (IGF1), SM04690, chất ức chế Janus kinaza, canxitonin cá hồi qua đường uống, SD 6010, vitamin D3, collagen thủy phân, protein tạo hình xương 7 (BMP7), rusalatit axetat, cao toàn phần không xà phòng hóa dầu quả bơ/đậu nành (ASU), steroid, chất kháng viêm không steroid (NSAID), axit hyaluronic, kartogenin, TPX-100, và hợp chất có công thức (II)



trong đó

R^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; và R^1 không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-NR^{14a}R^{14b}$, heterocyclyl 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 $-C(O)OR^{15}$; và R^{15} là C_{1-4} alkyl; và

trong đó các nhóm thế heterocyclyl, phenyl, hoặc heteroaryl này của R^1 không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, và C_{1-6} alkyl;

R^3 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; và R^3 không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, heteroxyclyl có 5 và 6 cạnh, và phenyl; trong đó R^{16} là C_{1-6} alkyl; và heteroxyclyl hoặc phenyl này của R^3 không được thế hoặc được thế bởi 1 đến 2 nhóm 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 thành xyclopropyl được dung hợp với vòng hai vòng, hoặc R^2 và R^4 cùng nhau tạo thành liên kết, tạo ra liên kết đôi giữa hai cacbon mà R^2 và R^4 được gắn vào.