



(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)



1-0052501

(51)^{2021.01} C07D 487/14; A61K 31/527; A61P
25/28; C07D 513/12; C07D 487/20;
C07D 491/20; A61K 31/519; A61P 9/10

(13) B

(21) 1-2022-03110

(22) 09/11/2020

(86) PCT/CN2020/127426 09/11/2020

(87) WO 2021/089032 14/05/2021

(30) 201911104067.9 09/11/2019 CN

(45) 27/10/2025 451

(43) 26/12/2022 417A

(73) 1. SHANGHAI SIMR BIOTECHNOLOGY CO., LTD (CN)

Building 26, 100 Banxia Road, Shanghai International Medical Park, Pudong New District, Shanghai 201321, China

2. SHANGHAI SIMRD BIOTECHNOLOGY CO., LTD (CN)

Building C, No.888 West Huanhu Road Number Two, Nanhui New Town, Pudong New Area, Shanghai 201306, China

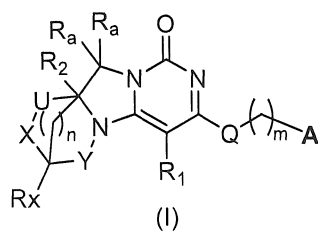
(72) JIN, Yun (CN); WU, Jinhua (CN); PENG, Jun (CN); SUN, Yong (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DẪN XUẤT DIHYDROIMIDAZOPYRIMIDON BA VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-03110

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất như được biểu diễn bởi công thức chung (I), chất đồng phân cis-trans của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, chất đồng phân không đối quang của nó, raxemat của nó, solvat của nó, hydrat của nó, hoặc muối được dụng của nó hoặc tiền dược chất của nó, phương pháp điều chế chúng, và dược phẩm chứa hợp chất này



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dihydroimidazopyrimidinon ba vòng mới, phương pháp điều chế hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này, cũng như việc sử dụng chúng trong điều trị bệnh được điều tiết bởi Lp-PLA₂.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phospholipaza A₂ liên kết với lipoprotein (Lp-PLA₂) là enzym phospholipaza A₂ tham gia vào quá trình thủy phân lipoprotein lipit hoặc phospholipit, cũng được biết đến là axetylhydrolaza yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (platelet-activating factor acetylhydrolase - PAF-AH). Lp-PLA₂ di chuyển cùng với lipoprotein tỷ trọng thấp (low-density lipoprotein - LDL) và phân cắt nhanh chóng phân tử phosphatidylcholin bị oxy hóa do quá trình oxy hóa LDL. Lp-PLA₂ thủy phân sn-2 este của phosphatidylcholin bị oxy hóa để tạo ra chất trung gian lipit lysophosphatidylcholin (lysoPC) và axit béo chưa được este hóa (non-esterified fatty acid - NEFA) bị oxy hóa. Được báo cáo trong tài liệu tham khảo rằng lysoPC và NEFA có thể gây ra đáp ứng viêm, do đó Lp-PLA₂ điều tiết đáp ứng viêm oxy hóa *in vivo*. (Zalewski A et al, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25, 5, 923-31 (2005)).

Các tài liệu tham khảo (WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO97/41098, WO97/41099, WO99/2442, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/04886, US2008/0103156, US2008/0090851, US2008/0090852, WO08/048866, W005/003118, W006/063811, W006/063813, WO2008/141176, WO2013013503A1, WO2013014185A1, WO2014114248A1, WO2014114694A1, WO2016011930A1, JP200188847 US2008/0279846A1, US 2010/0239565A1, US 2008/0280829A1) mô tả một số chất ức chế Lp-PLA₂ và/hoặc việc sử dụng chúng để điều trị bệnh bao gồm hoặc liên quan đến loạn chức năng nội mô mạch, bệnh liên quan đến sự oxy hóa lipit liên quan đến hoạt tính của Lp-PLA₂ (ví dụ, liên quan đến sự tạo thành

lysophosphatidylcholin và axit béo tự do bị oxy hóa), và bệnh liên quan đến bạch cầu đơn nhân to, đại thực bào hoặc lympho bào được hoạt hóa hoặc liên quan đến việc tăng sự tham gia của bạch cầu đơn nhân to, đại thực bào hoặc lympho bào. Ví dụ về bệnh cụ thể bao gồm bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh sa sút trí tuệ não mạch), các bệnh thần kinh-tâm thần khác nhau chẳng hạn như tâm thần phân liệt và tự kỷ, bệnh xơ vữa động mạch não và ngoại biên, đột quy, bệnh xương do chuyển hóa (ví dụ, bất thường tủy xương), chứng rối loạn lipid máu, bệnh Paget, bệnh đái tháo đường typ 2, chứng tăng huyết áp, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương do tái tưới máu, hội chứng chuyển hóa, kháng insulin và tăng chức năng tuyến cận giáp, biến chứng đái tháo đường (ví dụ, phù hoàng điểm, bệnh võng mạc do đái tháo đường và bệnh viêm màng mạch nho sau, loét do đái tháo đường, và bệnh thận do đái tháo đường), đau thần kinh ngoại biên do đái tháo đường, đau do viêm, đau do nguyên nhân thần kinh, các bệnh ung thư khác nhau (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư thận, ung thư phổi và ung thư buồng trứng, v.v.), phù hoàng điểm, lành vết thương, chứng loạn cương ở nam giới, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh nhiễm khuẩn, viêm cấp tính và mạn tính, bệnh vảy nến và bệnh xơ cứng rải rác.

Các kết quả khoa học còn chứng minh rằng chất ức chế Lp-PLA₂ có thể được sử dụng để điều trị chứng xơ vữa động mạch. Wilensky et al chứng minh hiệu quả của chất ức chế Lp-PLA₂ đối với các thành phần mảng xơ vữa động mạch trong mô hình bệnh đái tháo đường và chứng tăng cholesterol huyết ở lợn với chứng xơ vữa động mạch vành tiến triển (Wilensky et al, *Nature Medicine*, 10, 1015-1016 (2008)). Các nghiên cứu lâm sàng cũng đã phát hiện rằng chất ức chế Lp-PLA₂ có thể làm ổn định mảng xơ cứng ở bệnh nhân có mảng xơ vữa động mạch, ngăn ngừa hơn nữa sự phát triển và đứt gãy mảng (Serruys et al, *Circulation* 118: 1172-1182 (2008)).

Các nghiên cứu đã thể hiện rằng hoạt tính cao của Lp-PLA₂ liên quan đến nguy cơ cao mắc bệnh sa sút trí tuệ, bao gồm bệnh Alzheimer (AD) và bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp (Van Oijen et al, *Annals of Neurology*, 59, 139 (2006); Fitzpatrick et al, *Atherosclerosis* 235: 384-391 (2014)). Mức cao hơn của LDL bị oxy hóa được quan sát ở bệnh nhân AD (Kassner et al, *Current Alzheimer Research*, 5, 358-366 (2008); Dildar et al, *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24, tháng 4-tháng 6 (2010); Sinem et al, *Current Alzheimer Research*, 7, 463-469 (2010)).

Ngoài ra, US2008/0279846 mô tả chất ức chế Lp-PLA₂ làm giảm sự rò hàng rào máu-não và sự nạp amyloid (Aβeta) ở não, mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến sự rò hàng rào máu-não, chẳng hạn như bệnh Alzheimer và bệnh sa sút trí tuệ não mạch. Trong nghiên cứu lâm sàng, chất ức chế Lp-PLA₂ đã thể hiện là ngăn ngừa hơn nữa sự suy giảm chức năng nhận thức ở bệnh nhân Alzheimer (Maher-Edwards et al, *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 1, 131-140 (2015)).

Viêm thần kinh (liên quan đến sự giải phóng các cytokin gây độc tế bào) là đặc điểm chung của tất cả các bệnh thoái hóa thần kinh (bao gồm bệnh xơ cứng rải rác, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, v.v.) (Perry, *Acta Neuropathol*, 120, 277-286 (2010)). Chất ức chế Lp-PLA₂ làm giảm sự giải phóng các cytokin bằng cách ức chế sự sản sinh lysoPC (Shi et al, *Atherosclerosis* 191, 54-62 (2007)). Do đó, việc ức chế Lp-PLA₂ là phương pháp điều trị tiềm năng cho bệnh thoái hóa thần kinh (bao gồm bệnh xơ cứng rải rác, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Parkinson, v.v.).

LysoPC cũng tham gia vào quá trình hoạt hóa bạch cầu, cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình và điều tiết sự rối loạn chức năng tế bào nội mô mạch (Wilensky et al, *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415-420, (2009)). Do đó, chất ức chế Lp-PLA₂ được coi là hữu ích trong điều trị tổn thương mô liên quan đến bệnh đái tháo đường bằng cách làm giảm sự sản sinh lysoPC. Hoạt tính cao của Lp-PLA₂ liên quan đến nguy cơ cao phát triển bệnh võng mạc do đái tháo đường (Siddiqui et al, *Diabetologia*, 61, 1344-1353 (2018)). Chất ức chế Lp-PLA₂ có thể ức chế sự thay đổi bệnh lý chính của bệnh võng mạc ở mô hình chuột cống đái tháo đường (Canning et al, *P.N.A.S.* 113, 7213-7218 (2016)). Các nghiên cứu lâm sàng cũng thể hiện rằng chất ức chế Lp-PLA₂ có thể cải thiện triệu chứng phù hoàng điểm võng mạc và độ sắc nét khi nhìn ở bệnh nhân mắc bệnh võng mạc do đái tháo đường (Staurengghi et al, *Ophthalmology* 122, 990-996 (2015)). Các nghiên cứu này chứng minh rằng chất ức chế Lp-PLA₂ có thể được sử dụng trong bệnh võng mạc do đái tháo đường.

Các nghiên cứu đã thể hiện rằng hoạt tính của Lp-PLA₂ ở bệnh nhân đái tháo đường là cao hơn so với ở người bình thường (Serban et al, *J. Cell. Mol. Med.* 6:643-647, (2002); Garg et al, *Indian J. Med. Res.* 141:107- 114, (2015)). Như đề cập ở trên, hoạt tính của Lp-PLA₂ điều tiết đáp ứng viêm oxy hóa. Suy đoán rằng việc ức chế hoạt tính của Lp-PLA₂ có thể được sử dụng để điều trị các biến chứng gây ra bởi đáp ứng

viêm oxy hóa ở bệnh nhân đái tháo đường, chẳng hạn như bệnh thận do đái tháo đường, tổn thương dây thần kinh ngoại biên do đái tháo đường và loét da do đái tháo đường, v.v..

Bệnh tăng nhãn áp và thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (age-related macular degeneration - AMD) là các bệnh thoái hóa thần kinh võng mạc. Viêm đóng vai trò quan trọng trong sự phát sinh bệnh của bệnh tăng nhãn áp và AMD (Buschini et al, Progress in Neurobiology, 95, 14-25 (2011); Tezel, Progress in Brain Research, vol. 173, ISSN0079-6123, Chapter 28). Do đó, chất ức chế Lp-PLA₂ có thể mang lại ứng dụng trị liệu tiềm năng cho bệnh tăng nhãn áp và AMD.

Ở bệnh nhân nam giới mắc chứng loạn cương, hoạt tính của Lp-PLA₂ *in vivo* là cao hơn đáng kể so với hoạt tính của người bình thường, và cho rằng hoạt tính cao của Lp-PLA₂ có thể được sử dụng để dự đoán sớm chứng loạn cương ở nam giới (Otunctemur et al, Andrologia 47:706-710 (2015)), gợi ý rằng chất ức chế Lp-PLA₂ có thể được sử dụng để điều trị chứng loạn cương ở nam giới.

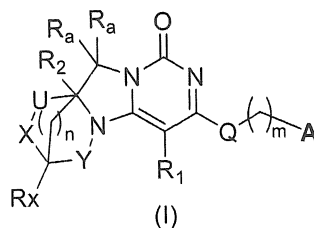
Mô ung thư tuyến tiền liệt có mức biểu hiện cao của Lp-PLA₂, và việc làm giảm Lp-PLA₂ có thể làm giảm sự hình thành ung thư của tế bào tuyến tiền liệt và thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình của tế bào ung thư tuyến tiền liệt *in vitro* (Vainio et al, Oncotarget, 2: 1176-1190 (2011)), gợi ý rằng chất ức chế Lp-PLA₂ có thể được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu mạnh mẽ về chất ức chế Lp-PLA₂ mới trong lĩnh vực kỹ thuật.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất pyrimidon và dược phẩm của nó, mà có thể được sử dụng làm chất ức chế Lp-PLA₂.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, chất đồng phân cis-trans của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, chất đồng phân không đối quang của nó, raxemat của nó, solvat của nó, hydrat của nó hoặc muối dược dụng của nó hoặc tiền dược chất của nó,



trong đó:

n bằng 0, 1 hoặc 2, và khi n bằng 0, R_2 là metyl hoặc etyl, và khi n bằng 1 hoặc 2, R_2 vắng mặt;

R_1 là H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-8} xycloalkyl hoặc heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, R_1 có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, xyano, C_{1-6} alkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh;

R_a độc lập là H hoặc D;

m bằng 1 hoặc 2;

R_x là H, halogen, hydroxyl, carboxyl, xyano, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh, heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh, $-C(O)NR_bR_c$, $-S(O)_2NR_bR_c$, R_x có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh;

Q là $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$ hoặc $-NR_b-$;

X là $-O-$, $-CH_2-$, $-NR_c-$, $-OCH_2-$ hoặc vắng mặt;

R_b là H, C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl hoặc heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh;

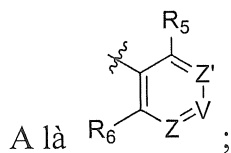
R_c là L, $L-C(O)-$, $L-CH_2-$ hoặc $L-S(O)_2-$, trong đó L là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh, L có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh;

Y là $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ hoặc vắng mặt;

U là $-CH_2-$, $-C(O)-$ hoặc vắng mặt;

X và U không đồng thời vắng mặt;

Y và U có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh;



Z là N hoặc CR₃;

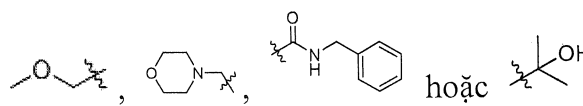
Z' là N hoặc CR₄;

R₃, R₄, R₅, R₆ độc lập là H, xyano, halogen hoặc C₁₋₃ haloalkyl;

V là N hoặc CR₉, trong đó R₉ là H, xyano, halogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl hoặc -O-W;

W là phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkyl và C₁₋₃ haloalkoxy.

Theo một số phương án, trong đó n bằng 0; R₁ là H, xyano, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, hoặc C₁₋₃ haloalkyl; R_a là H; R_x là H, xyano, flo, diflometyl, amino,

 ; R₂ là metyl hoặc etyl; Q là -O-; X là -O-, -CH₂ hoặc vắng mặt; Y là -CH₂-; U là -CH₂-, hoặc vắng mặt; X và U không đồng thời vắng mặt.

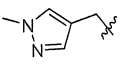
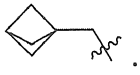
Ngoài ra, R₁ là H và R_x là H.

Theo một số phương án, trong đó n=1 hoặc 2, R₂ vắng mặt. Ngoài ra, trong đó R_x là H. Ngoài ra, trong đó X là -O- hoặc -CH₂-.

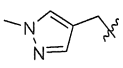
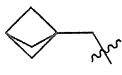
Theo một số phương án, trong đó n bằng 1; R_x là H; và R₁ là H, xyano, amino, halogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy.

Theo một số phương án, trong đó U là -CH₂-; X là -CH₂- hoặc -O- và Q là -O-.

Theo một số phương án, trong đó U là $-\text{CH}_2-$; X là $-\text{NR}_c-$ và R_c là metyl, oxetanyl,

trifloetyl, benzoyl, xyclobutyl, benzyl,  hoặc .

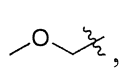
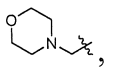
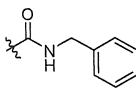
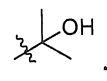
Theo một số phương án, trong đó U là $-\text{C}(\text{O})-$; R_1 và R_x đều là H, Y là $-\text{CH}_2-$; X là $-\text{NR}_c-$, R_c là L hoặc $\text{L}-\text{C}(\text{O})-$, trong đó L là metyl, trifloetyl, benzoyl, oxetan,

xyclobutan, benzyl, , . Ngoài ra, L là metyl.

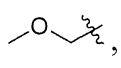
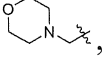
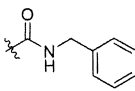
Theo một số phương án, trong đó n bằng 1; X là $-\text{CH}_2-$; U vắng mặt; R_x là H, hydroxy, halogen, xyano, amino, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, heteroxycyl từ 3 đến 8 cạnh, R_x có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế sau đây: halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, xyano, heteroxycyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh.

Theo một số phương án, trong đó Y là $-\text{CH}_2-$; R_1 là H, xyano, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy; Q là $-\text{O}-$.

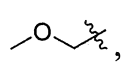
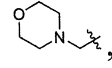
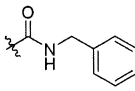
Theo một số phương án, trong đó R_x là H, halo, xyano, amino, diflometyl,

, ,  hoặc .

Theo một số phương án, trong đó Y là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R_x là H, halogen, xyano, amino,

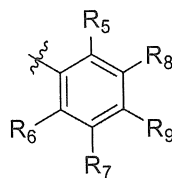
diflometyl, , ,  hoặc ; R_1 là H, xyano, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkoxy; Q là $-\text{O}-$. Ngoài ra, R_x là H.

Theo một số phương án, trong đó n bằng 2; U là $-\text{CH}_2-$; X là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{O}-$; Y

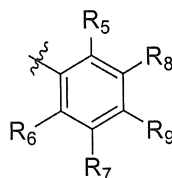
là $-\text{CH}_2-$ hoặc vắng mặt; R_x là H, halogen, xyano, amino, diflometyl, , ,  hoặc ; R_1 là H, xyano, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkoxy; và Q là $-\text{O}-$. Ngoài ra, R_x là H và R_1 là H.

Theo một số phương án, trong đó $m=2$; R_1 là H, xyano hoặc C_{1-3} haloalkyl; và R_x là H.

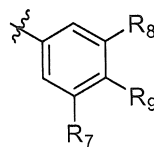
Theo một số phương án, trong đó $m=1$, R_1 là H, xyano, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy; và R_x là H.



Theo một số phương án, trong đó A là $\text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9$ độc lập là H, F hoặc xyano.

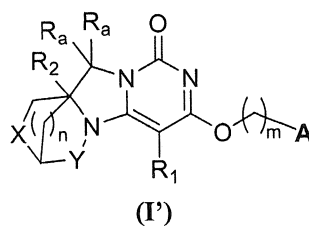


Theo một số phương án, trong đó A là $\text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7$ và R_8 độc lập là H, F hoặc xyano; R_9 là -O-W, và W là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh hoặc phenyl, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, xyano, halogen và C_{1-6} alkyl.



Theo một số phương án, trong đó A là R_7 và R_8 độc lập là H, F hoặc xyano; R_9 là -O-W; W là pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl hoặc phenyl, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, CHF_2 và CH_3 .

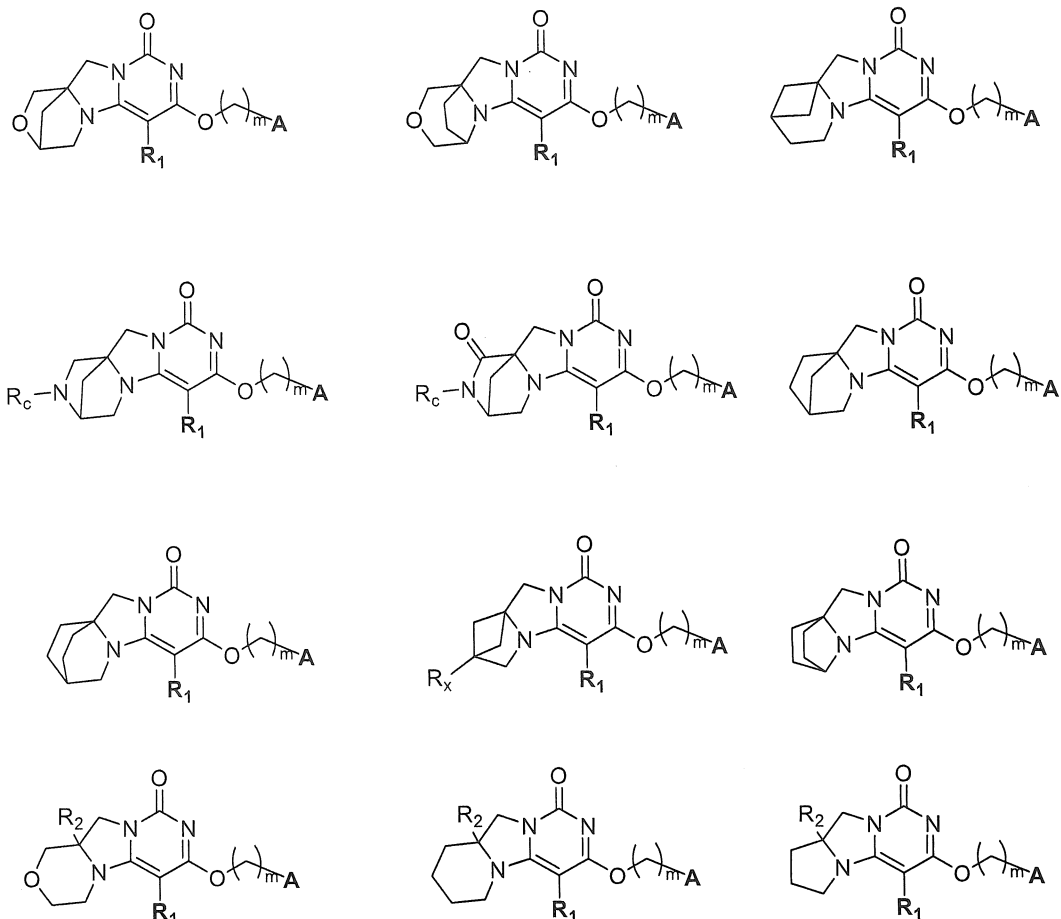
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I'

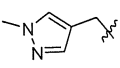


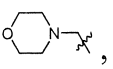
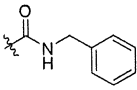
trong đó R_1 là H, xyano, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkoxy hoặc C_{1-3} haloalkyl; X là -O-, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}_c-$ hoặc vắng mặt; R_c là L hoặc $\text{L}-\text{C}(\text{O})-$, ở đó L là H, C_{1-3} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{1-3} haloalkyl, hoặc benzyl; Y là $-\text{CH}_2-$ hoặc vắng mặt; n, R_2 , R_a , A, m là như được định nghĩa trong công thức (I) ở trên.

Theo một số phương án, n bằng 0, R_2 là metyl hoặc etyl; R_1 là H; R_a là H; m bằng 1; X là -O- hoặc $-\text{CH}_2-$.

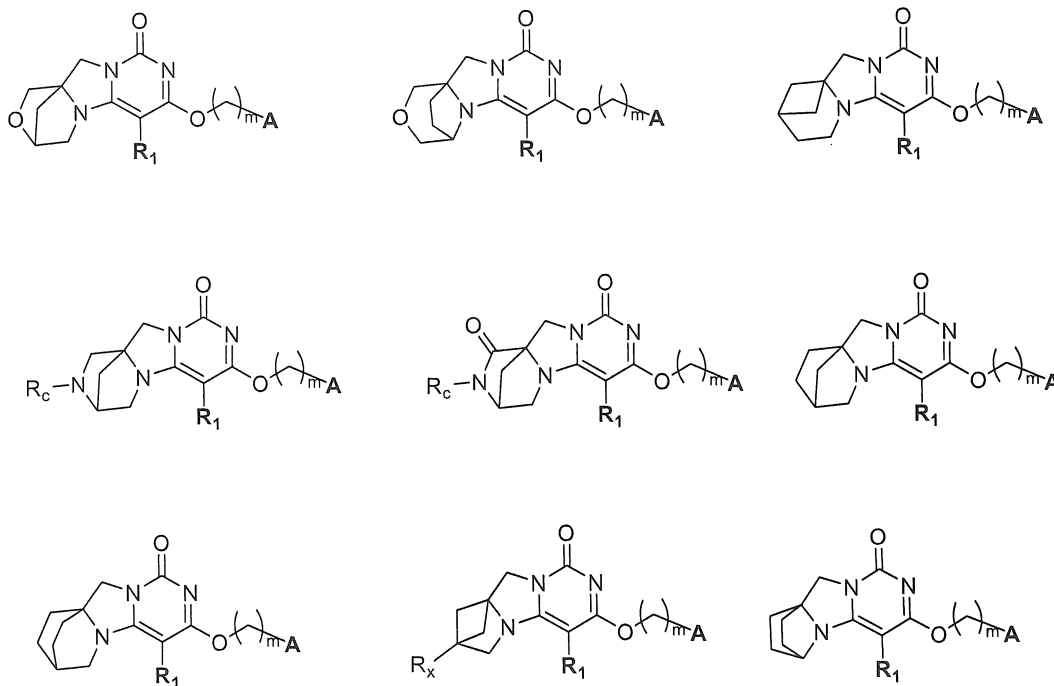
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất trong số các hợp chất sau:

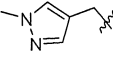


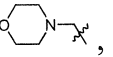
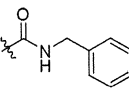
trong đó, R_1 là H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkoxy (ngoài ra, halogen là flo hoặc clo, và C_{1-6} alkyl là metyl, etyl hoặc isopropyl, C_{1-3} haloalkyl là triflometyl, và C_{1-6} alkoxy là metoxy); R_2 là metyl hoặc etyl; R_3 là C_{1-6} alkyl, heteroxycyl từ 3 đến 8 cạnh, C_{1-3} haloalkyl, benzoyl, C_{3-8} xycloalkyl, benzyl hoặc  (ngoài ra, C_{1-6} alkyl là metyl, heteroxycyl từ 3 đến 8 cạnh là oxetanyl, C_{1-3} haloalkyl là trifloetyl và C_{3-8} xycloalkyl là xyclobutyl); R_4 là H, xyano, halogen, C_{1-3}

haloalkyl, amino, , ,  hoặc  (ngoài ra, halogen là flo và C_{1-3} haloalkyl là diflometyl).

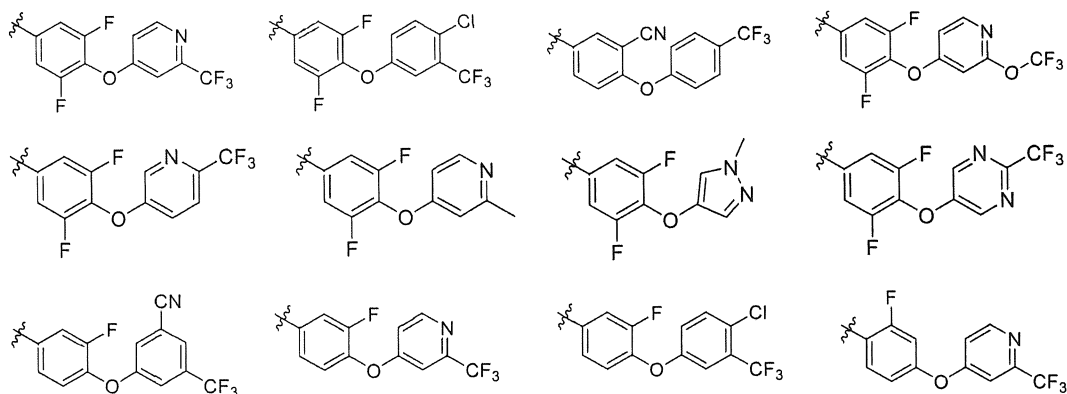
Ngoài ra, hợp chất là hợp chất trong số các hợp chất sau:

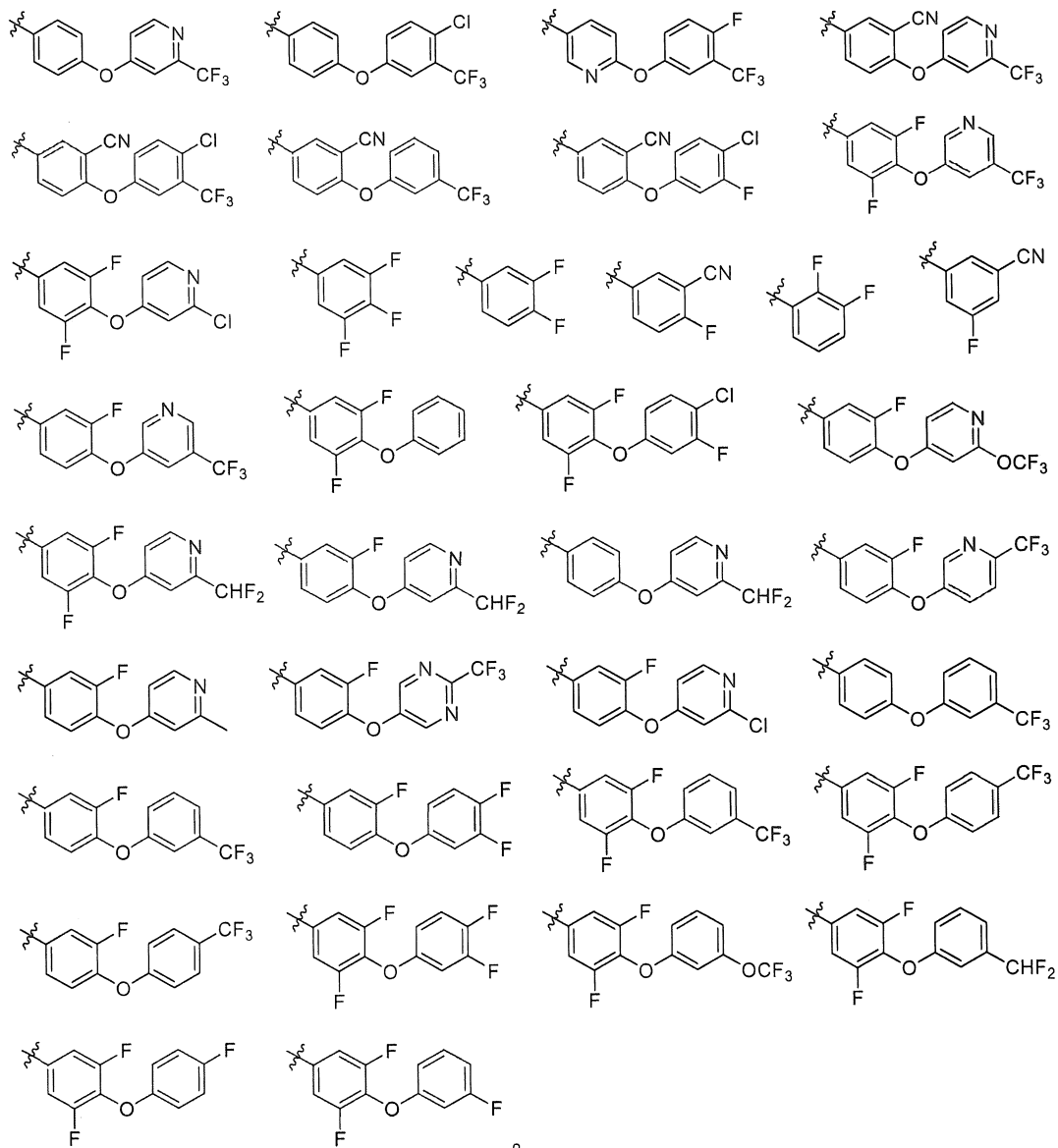


trong đó, R_1 là H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkoxy (ngoài ra, halogen là flo hoặc clo, và C_{1-6} alkyl là metyl, etyl hoặc isopropyl, C_{1-3} haloalkyl là triflometyl, và C_{1-6} alkoxy là metoxy); R_2 là metyl hoặc etyl; R_c là C_{1-6} alkyl, heteroxycyl từ 3 đến 8 cạnh, C_{1-3} haloalkyl, benzoyl, C_{3-8} xycloalkyl, benzyl hoặc  (ngoài ra, C_{1-6} alkyl là metyl, heteroxycyl từ 3 đến 8 cạnh là oxetanyl, C_{1-3} haloalkyl là trifloetyl và C_{3-8} xycloalkyl là xyclobutyl); R_x là H, xyano, halogen, C_{1-3}

haloalkyl, amino, , ,  hoặc  (ngoài ra, halogen là flo và C_{1-3} haloalkyl là diflometyl).

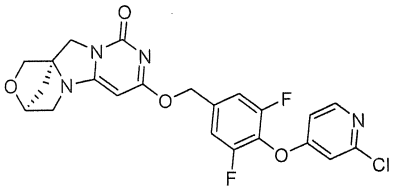
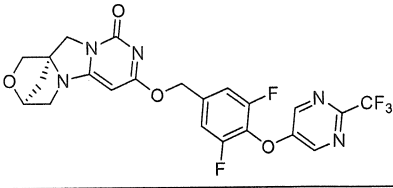
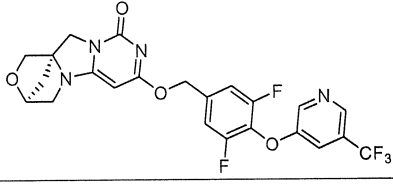
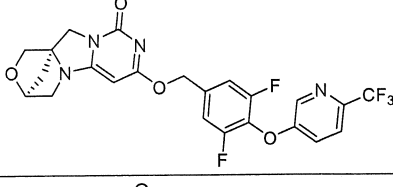
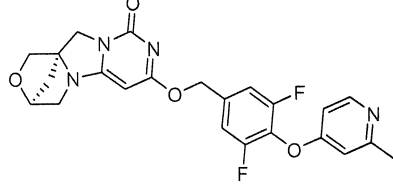
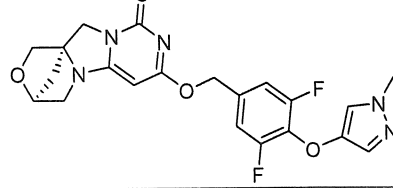
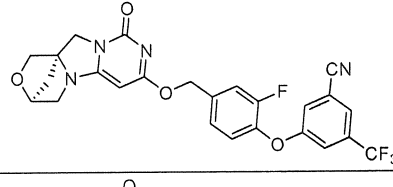
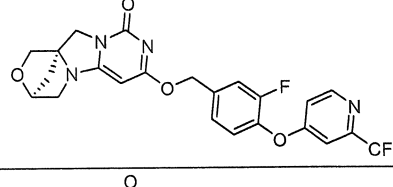
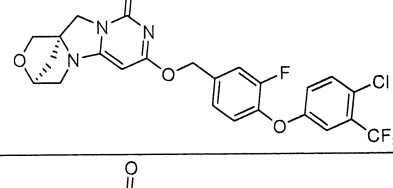
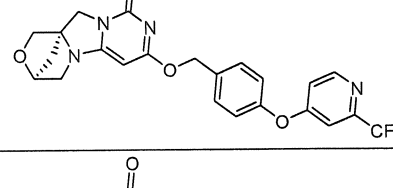
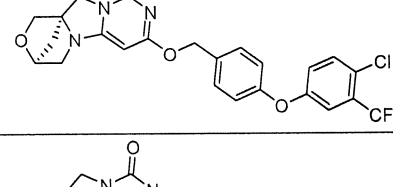
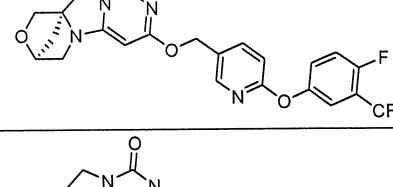
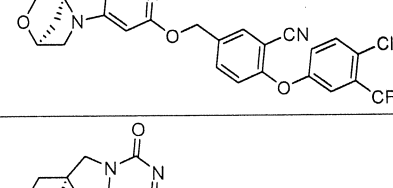
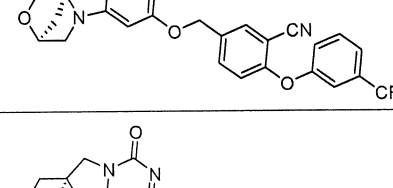
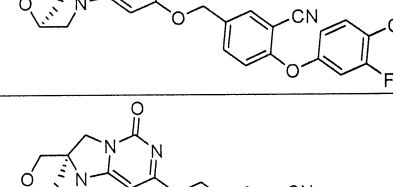
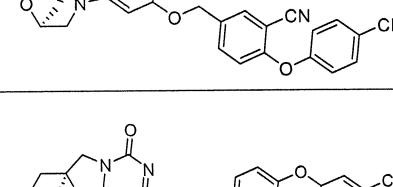
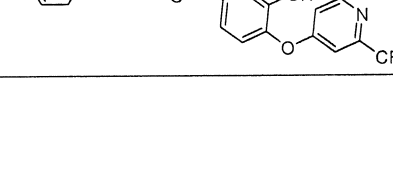
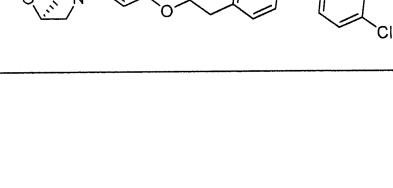
Theo một số phương án, trong hợp chất có công thức chung (I) ở trên, A được chọn từ nhóm sau đây:

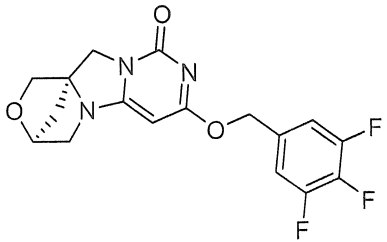
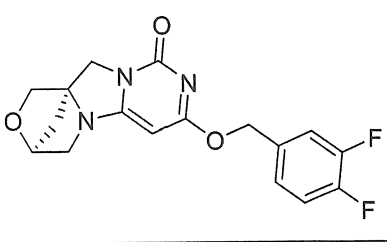
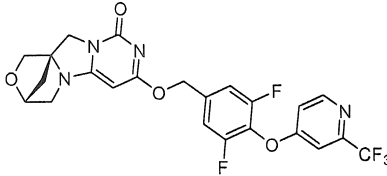
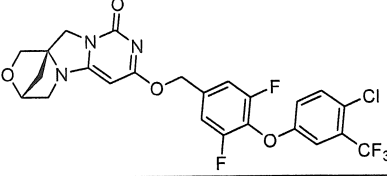
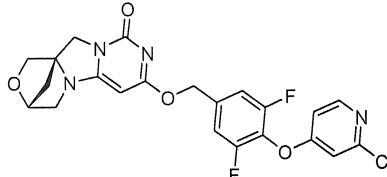
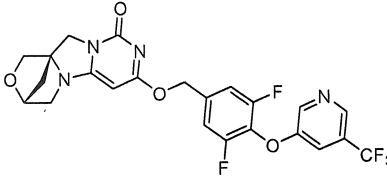
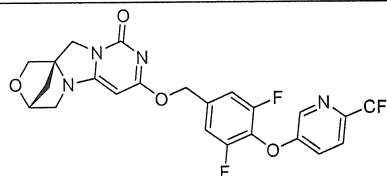
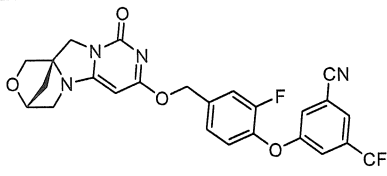
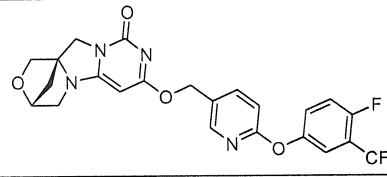
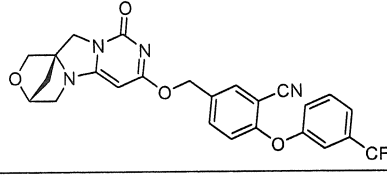
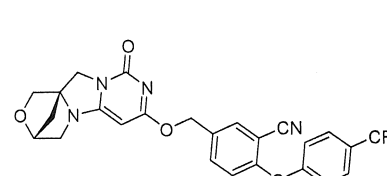
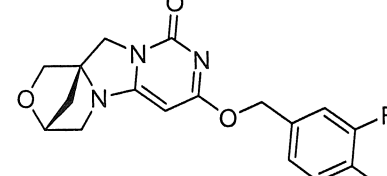
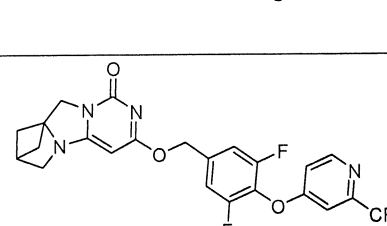
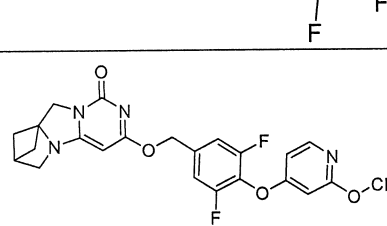
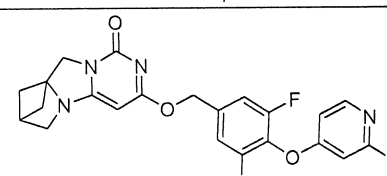
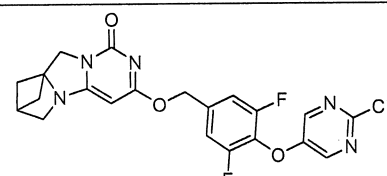
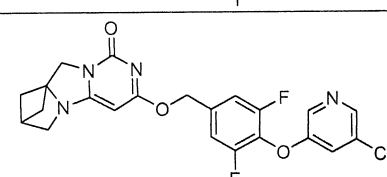
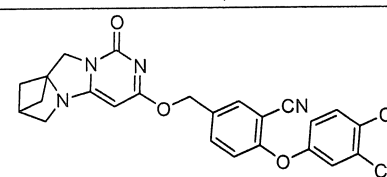




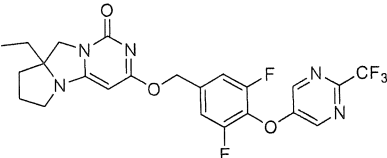
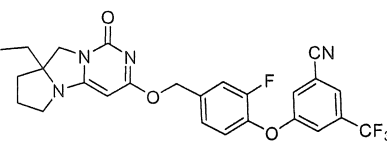
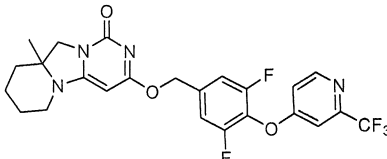
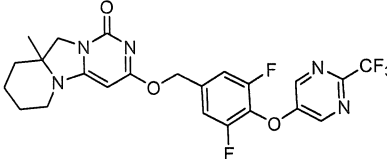
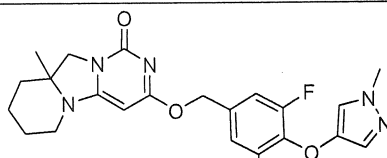
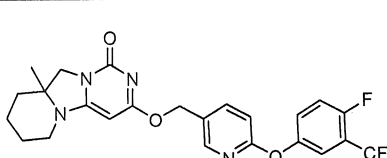
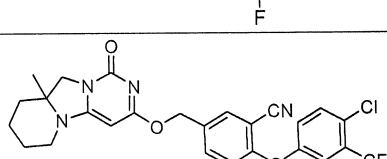
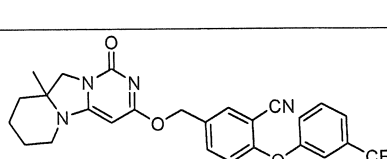
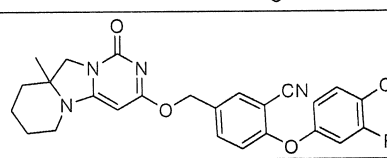
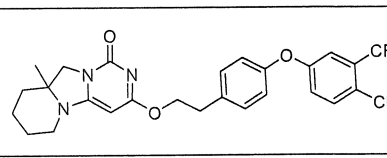
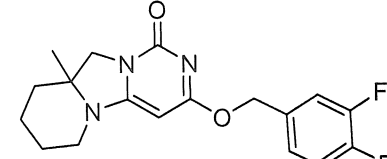
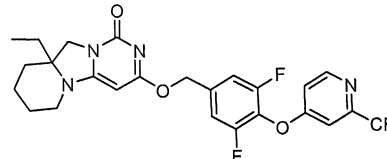
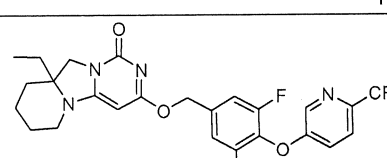
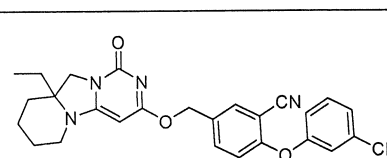
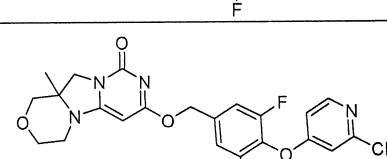
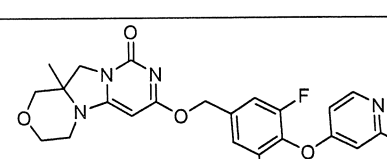
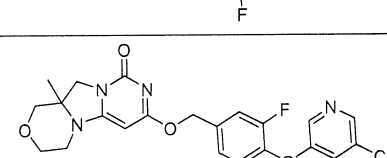
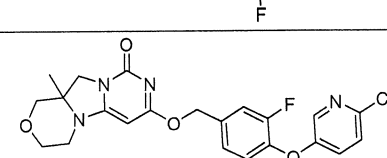
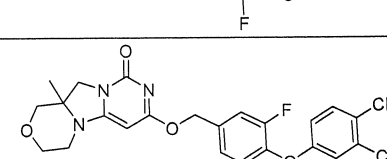
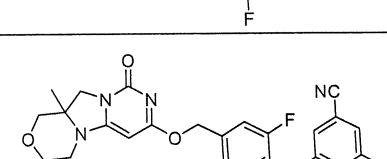
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) ở trên là hợp chất trong số các hợp chất sau:

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
1		2	
4		5	

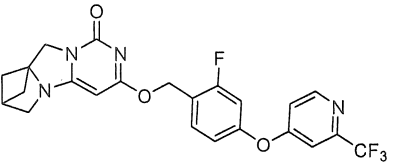
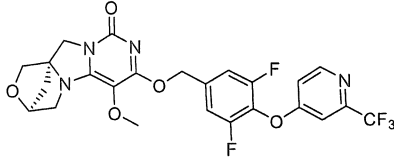
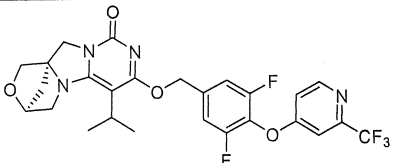
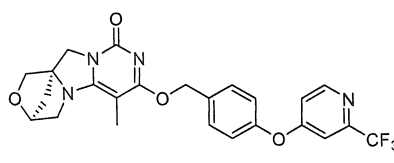
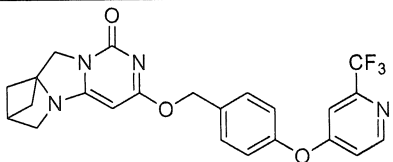
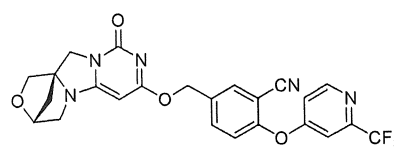
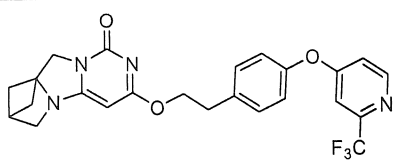
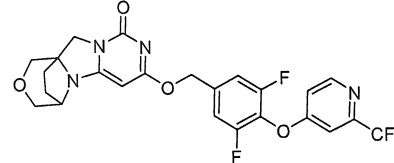
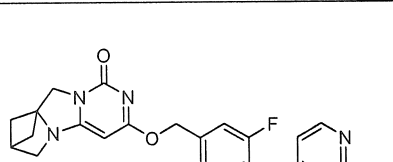
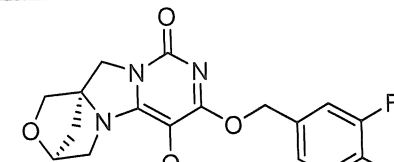
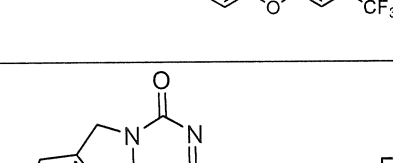
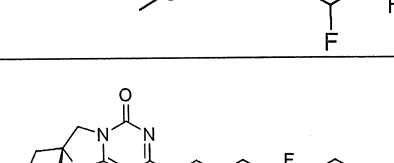
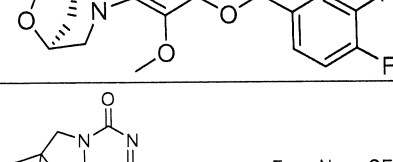
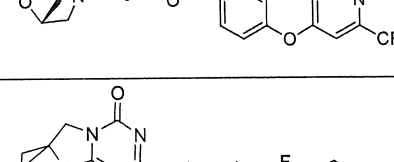
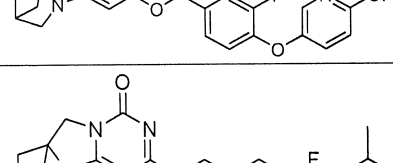
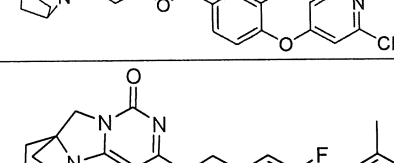
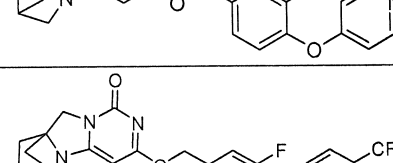
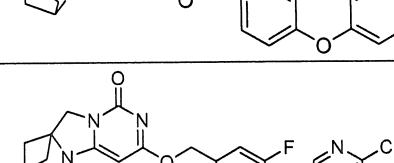
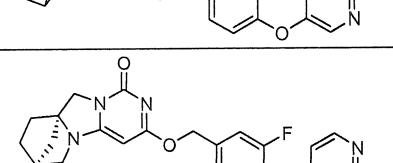
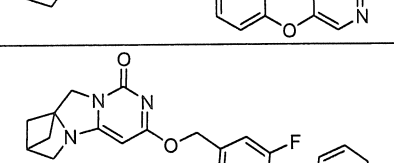
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	

24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	
40		41	

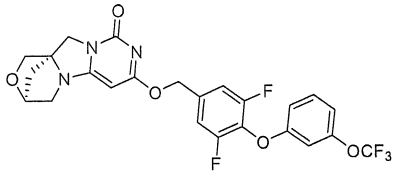
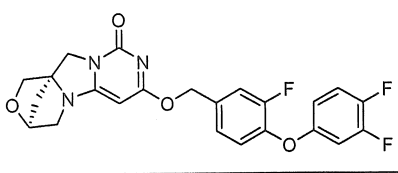
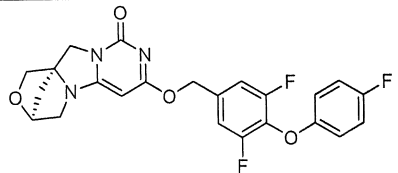
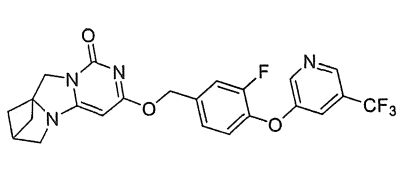
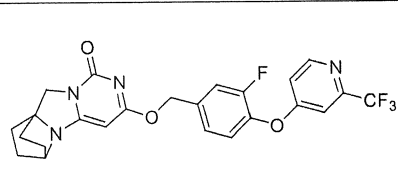
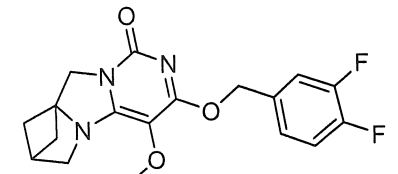
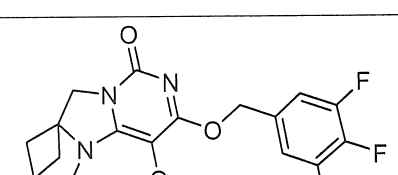
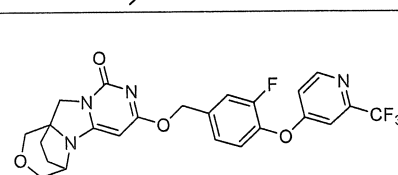
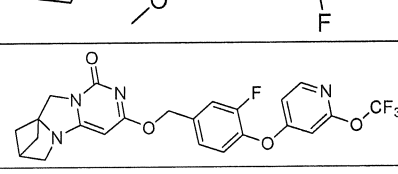
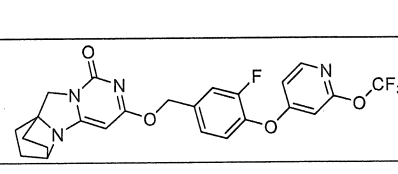
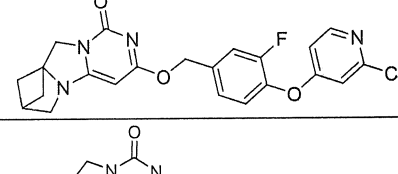
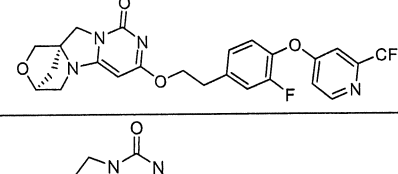
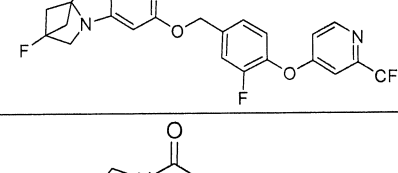
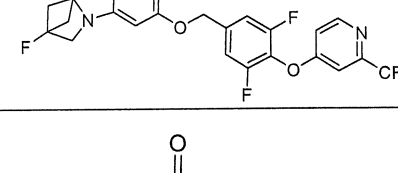
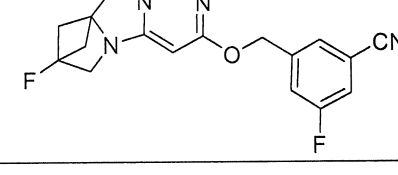
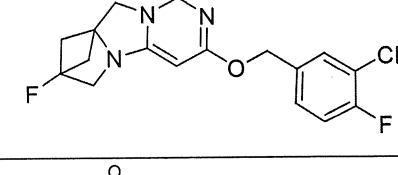
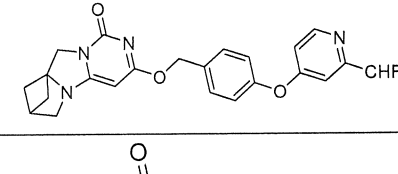
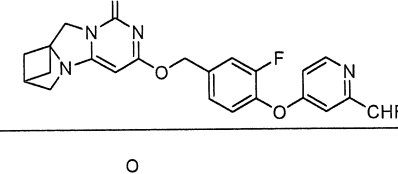
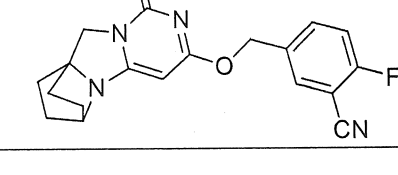
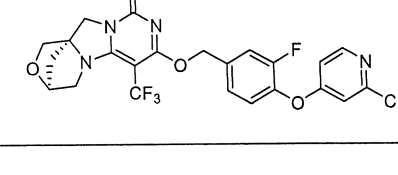
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	

64		65	
66		67	
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	

84		85	
86		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

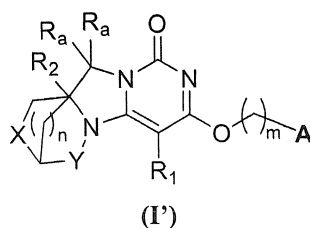
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	

165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức I', chất đồng phân cis-trans của nó, chất đồng phân đối ảnh của nó, chất đồng phân không đối quang của nó, raxemat của nó, solvat của nó, hydrat của nó hoặc muối được dụng của nó hoặc tiền dược chất của nó,



trong đó:

n bằng 0, 1 hoặc 2, và khi n bằng 0, R_2 là metyl hoặc etyl, và khi n không bằng 0, R_2 vắng mặt;

R_1 là H, halogen, C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl;

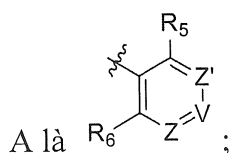
R_a độc lập là H hoặc D;

m bằng 1 hoặc 2;

X là $-O-$, $-CH_2-$, $-NR-$ hoặc vắng mặt;

R là $L-C(O)-$, $L-CH_2-$ hoặc $L-S(O)_2-$, trong đó L là H, C_{1-3} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl hoặc phenyl;

Y là $-CH_2-$ hoặc vắng mặt;



Z là N hoặc CR_3 ;

Z' là N hoặc CR_4 ;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 độc lập là H, CN, halogen hoặc C_{1-3} haloalkyl;

V là N hoặc CR_9 , trong đó R_9 là H, CN, halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl hoặc $-O-W$;

W là phenyl hoặc vòng dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, CN, halogen, và C_{1-5} alkyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức chung (I') được đặc trưng ở chỗ n không bằng 0, và có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây:

(1) R_1 là H, R_a là H;

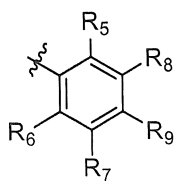
(2) X là O hoặc vắng mặt, Y là $-CH_2-$, và n bằng 1;

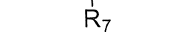
(3) X là $-CH_2-$, Y là $-CH_2-$ hoặc vắng mặt, và n bằng 2;

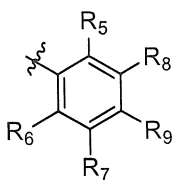
(4) m bằng 1.

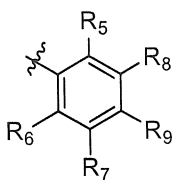
Theo một số phương án, hợp chất có công thức chung (I') được đặc trưng ở chỗ n bằng 0, và có một hoặc nhiều đặc điểm sau đây:

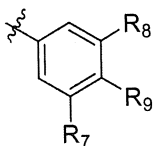
- (1) R_1 là H, R_a là H;
- (2) R_2 là methyl;
- (3) X vắng mặt, -O-, -CH₂-;
- (4) m bằng 1.

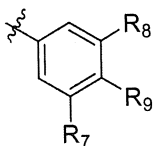


Theo một phương án, A là , trong đó R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 độc lập là H, F hoặc CN.

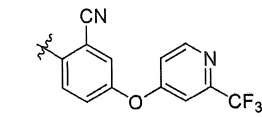
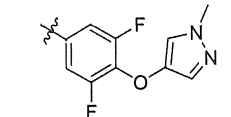
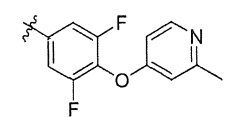
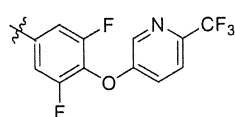
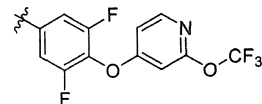
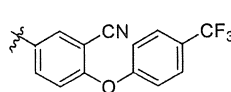
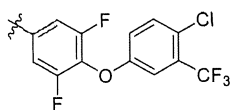
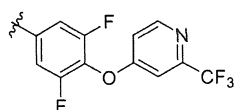


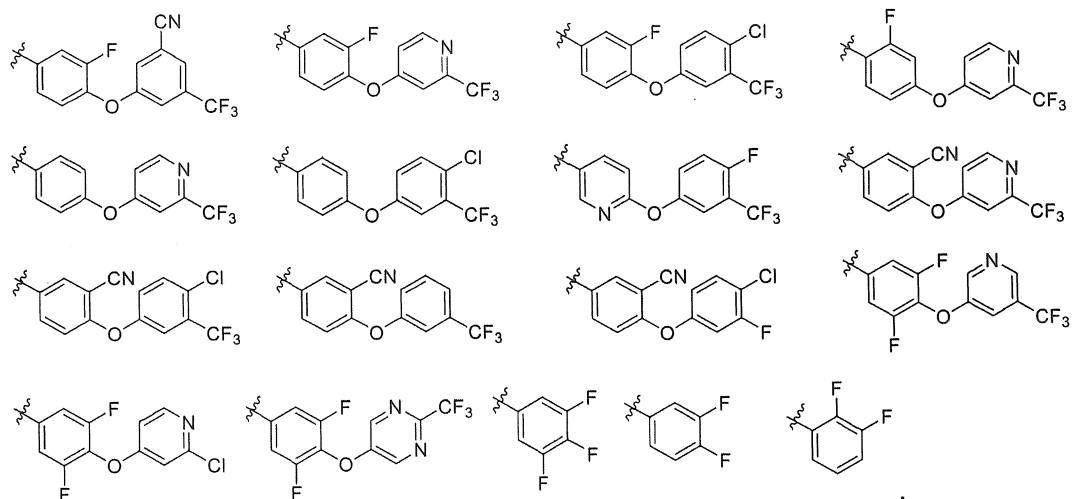
Theo một phương án, A là , trong đó R_5, R_6, R_7, R_8 độc lập là H, F hoặc CN; R_9 là -O-W; W là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh hoặc phenyl, trong đó heteroaryl hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ haloalkoxy, CN, halogen và C₁₋₅ alkyl.



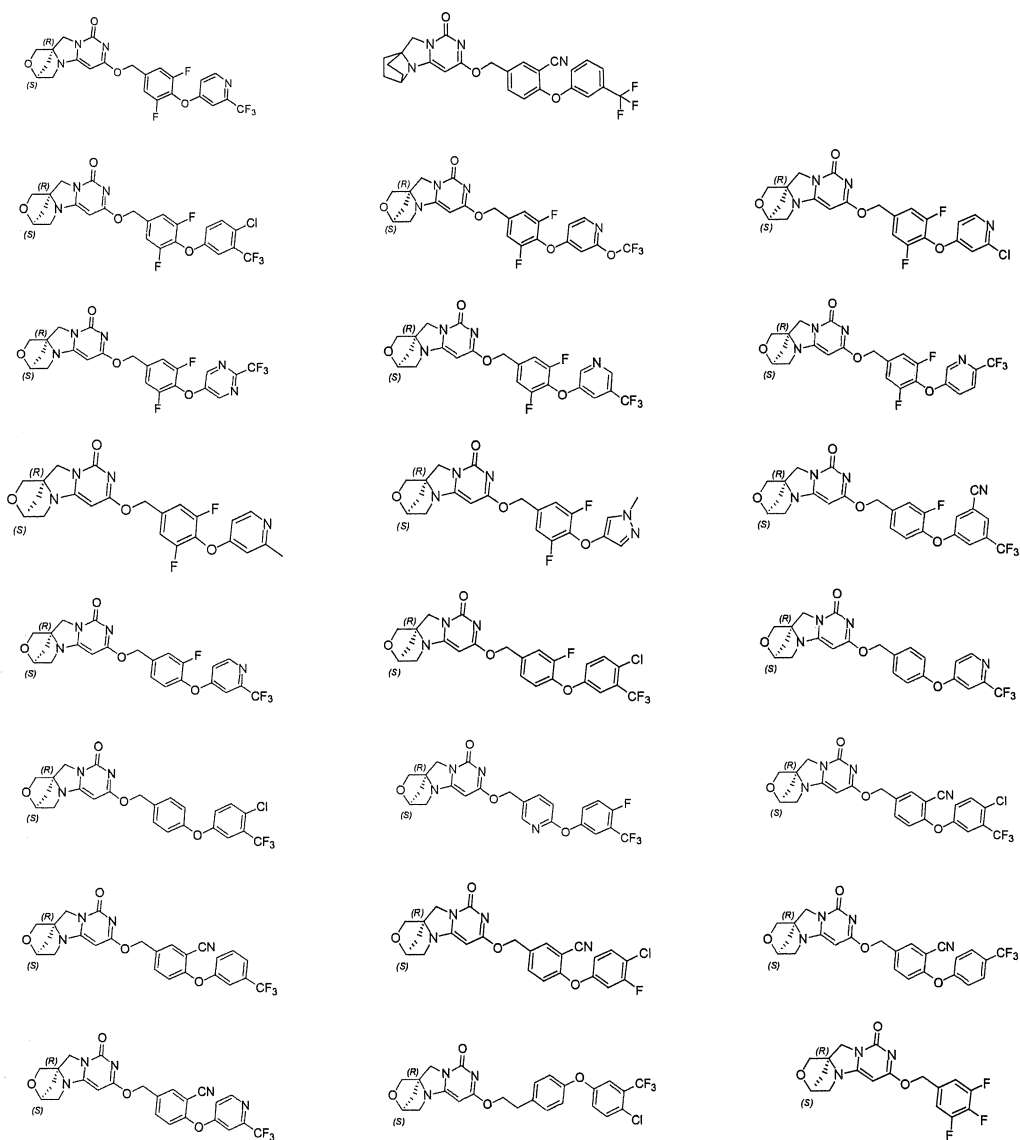
Theo một phương án, A là , trong đó R_7, R_8 độc lập là H, F hoặc CN; R_9 là -O-W; W là pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl và phenyl, trong đó pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, CN, CF₃, -OCF₃ và CH₃.

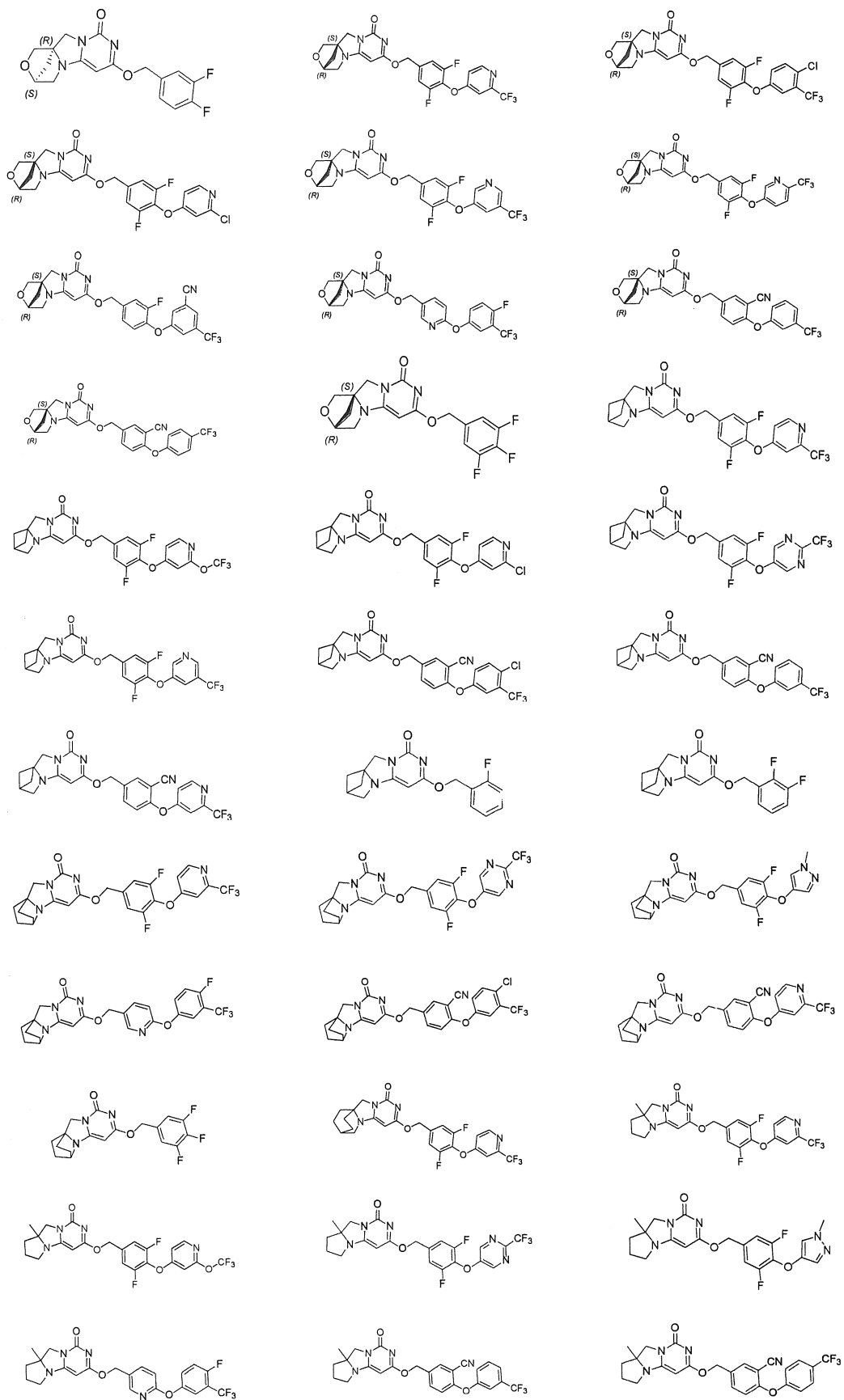
Theo một số phương án, A là

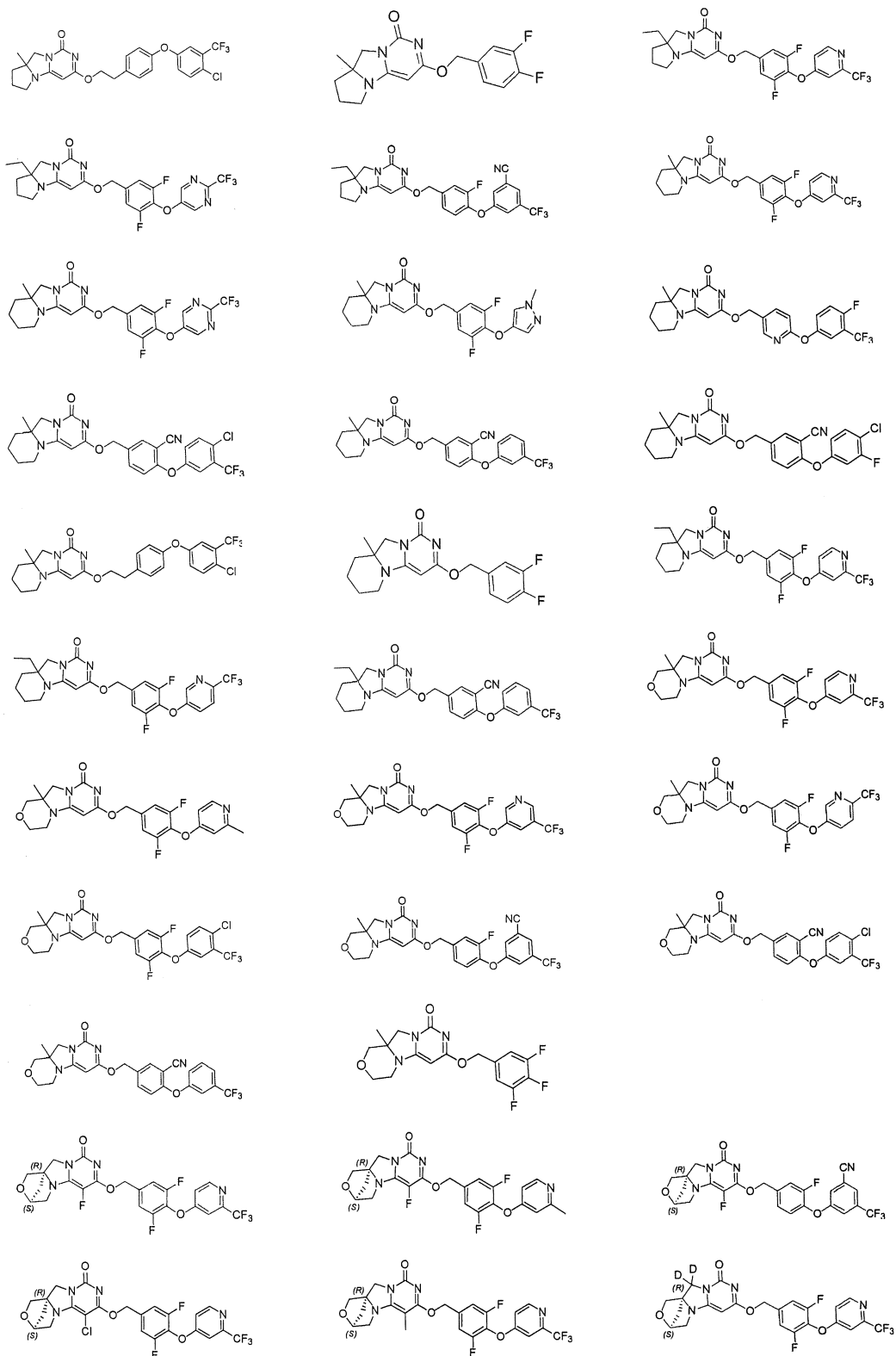




Theo một phương án, hợp chất là hợp chất trong số các hợp chất sau đây:







Các hợp chất có công thức ở trên, và muối của chúng (ví dụ, muối dược dụng) có thể tồn tại ở dạng đồng phân lập thể (ví dụ, chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng). Các chất đồng phân lập thể riêng biệt (chất đồng phân đối ảnh và chất

đồng phân không đối quang) và hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm các dạng đơteri hóa khác nhau của các hợp chất có công thức ở trên, và muối của chúng (ví dụ, muối được dụng). Mỗi nguyên tử hydro khả dụng được gắn với nguyên tử cacbon có thể độc lập được thế bằng nguyên tử đơteri. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu cách để tổng hợp dạng đơteri hóa của các hợp chất có công thức ở trên và muối của chúng (ví dụ, muối được dụng). Nguyên liệu ban đầu được đơteri hóa có sẵn trên thị trường có thể được sử dụng trong điều chế dạng đơteri hóa của các hợp chất có công thức ở trên và muối của chúng (ví dụ, muối được dụng); theo cách khác, phương pháp thông dụng dùng các chất phản ứng đơteri hóa chẳng hạn như lithi nhôm đơterit hydrua có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất này.

Ngoài các dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của các hợp chất được mô tả ở đây, dạng muối của các hợp chất cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Muối hoặc muối được dụng của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế *in situ* trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng của các hợp chất, hoặc được điều chế bằng cách cho các hợp chất đã tinh chế ở dạng axit tự do hoặc bazơ tự do phản ứng tách riêng với bazơ hoặc axit thích hợp, tương ứng. Để xem tổng quan các muối được thích hợp, xem: Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; PL Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; và Bigley et al, Enxyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, pages 453-497.

Các hợp chất được mô tả ở đây, muối của chúng (ví dụ, muối được dụng), dạng đơteri hóa, solvat hoặc hydrat của chúng có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng đa hình. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng đa hình của hợp chất và muối của nó (ví dụ, muối được dụng) như được định nghĩa ở đây, hoặc dạng đa hình của solvat hoặc hydrat của hợp chất hoặc muối của nó (ví dụ, muối được dụng) như được mô tả ở đây.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị và muối, mà tương đương với các hợp chất có công thức ở trên hoặc muối của chúng, ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử đã được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ

của chất đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất có công thức ở trên hoặc muối của chúng là các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, đơteri, chẳng hạn như ^3H , ^{11}C , ^{14}C và ^{18}F . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức ở trên hoặc muối của chúng là hữu ích trong y học và/hoặc xét nghiệm phân phối trong mô cơ chất. Ví dụ, chất đồng vị ^{11}C và ^{18}F có thể được sử dụng trong PET (kỹ thuật chụp cắt lớp phát xạ positron). PET có thể được sử dụng để chụp ảnh não. Theo một số phương án, các hợp chất có công thức ở trên hoặc muối của chúng không được đánh dấu đồng vị.

Theo đó, hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức ở trên hoặc muối của chúng, chẳng hạn như muối được dụng của chúng. Hợp chất đại diện của sáng chế bao gồm các hợp chất cụ thể được mô tả.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và tá được dụng dụng.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến hoạt tính của Lp-PLA₂, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây. Bệnh có thể liên quan đến các đặc điểm sau: tăng sự tham gia của bạch cầu đơn nhân to, đại thực bào hoặc lympho bào, sự tạo thành lysophosphatidylcholin và axit béo tự do bị oxy hóa, sự oxy hóa lipid hoặc loạn chức năng nội mô liên quan đến hoạt tính của Lp-PLA₂.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bằng cách ức chế hoạt tính của Lp-PLA₂. Các bệnh làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh sa sút trí tuệ não mạch), các bệnh thần kinh-tâm thần khác nhau chẳng hạn như tâm thần phân liệt và tự kỷ, bệnh xơ vữa động mạch não và ngoại biên, đột quỵ, bệnh xương do chuyển hóa (ví dụ, bất thường tủy xương), chứng rối loạn lipid máu, bệnh Paget, bệnh đái tháo đường typ 2, chứng tăng huyết áp, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương do tái tưới máu, hội chứng chuyển hóa, kháng insulin và chứng tăng năng tuyến cận giáp, biến chứng đái tháo đường (ví dụ, phù hoàng điểm, bệnh võng mạc do đái tháo đường và bệnh viêm màng mạch nhỏ sau, loét do đái tháo đường và bệnh thận do đái tháo đường), đau thần kinh ngoại biên do đái tháo đường, đau do viêm, đau do nguyên nhân thần kinh, các bệnh ung thư khác nhau (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư thận, ung thư phổi và ung

thư buồng trứng, v.v.), phù hoàng điểm, lành vết thương, chứng loạn cương ở nam giới, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh nhiễm khuẩn, viêm cấp tính và mạn tính, bệnh vảy nến và bệnh xơ cứng rải rác. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Sáng chế không dự định được giới hạn ở bất kỳ giai đoạn bệnh cụ thể nào (ví dụ, sớm hoặc muộn).

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh Alzheimer. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa chứng xơ vữa động mạch. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh về mắt bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị phù hoàng điểm, bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, phù hoàng điểm có liên quan đến bệnh về mắt do đái tháo đường (ví dụ, phù hoàng điểm do đái tháo đường hoặc bệnh võng mạc do đái tháo đường). Theo một phương án, phù hoàng điểm có liên quan đến bệnh viêm màng mạch nhỏ sau.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến Lp-PLA₂. Các bệnh làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh sa sút trí tuệ não mạch), các bệnh thần kinh-tâm thần khác nhau chẳng hạn như tâm thần phân liệt và tự kỷ, bệnh xơ vữa động mạch não và ngoại biên, đột quỵ, bệnh xương do chuyển hóa (ví dụ, bất thường tủy xương), chứng rối loạn lipid máu, bệnh Paget, bệnh đái tháo đường typ 2, chứng tăng huyết áp, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương do tái tưới máu, hội chứng chuyển hóa, kháng insulin và chứng tăng năng tuyến cận giáp, biến chứng đái tháo đường (ví dụ, phù hoàng điểm, bệnh võng mạc do đái tháo đường và bệnh viêm màng mạch nhỏ sau, loét do đái tháo đường và bệnh thận do đái tháo đường), đau thần kinh ngoại biên do đái tháo đường, đau do viêm, đau do nguyên nhân thần kinh,

các bệnh ung thư khác nhau (ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư thận, ung thư phổi và ung thư buồng trứng, v.v.), phù hoàng điểm, lành vết thương, chứng loạn cương ở nam giới, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh nhiễm khuẩn, viêm cấp tính và mạn tính, bệnh vảy nến và bệnh xơ cứng rải rác. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Sáng chế không dự định được giới hạn ở bất kỳ giai đoạn bệnh cụ thể nào (ví dụ, sớm hoặc muộn).

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế còn đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, “và/hoặc” có nghĩa là bao gồm bất kỳ và tất cả tổ hợp có thể của một hoặc nhiều mục được liệt kê liên quan. Cần hiểu thêm rằng các thuật ngữ “chứa” và/hoặc “bao gồm” được sử dụng trong bản mô tả này chỉ ra sự có mặt của các đặc điểm, số nguyên, bước, thao tác, yếu tố và/hoặc thành phần đã nêu, nhưng không loại trừ sự có mặt hoặc bổ sung của một hoặc nhiều đặc điểm, thực thể, bước, thao tác, yếu tố, thành phần và/hoặc tổ hợp của chúng.

Nói chung, danh pháp được sử dụng ở đây và quy trình thí nghiệm của lĩnh vực hóa hữu cơ, hóa dược và sinh học được mô tả ở đây là đã biết và thường được dùng trong lĩnh vực kỹ thuật. Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây nói chung có nghĩa giống như được hiểu một cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế thuộc về. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa của thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này, định nghĩa của phần này sẽ là tiêu chuẩn trừ khi có quy định khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “bệnh” chỉ sự thay đổi bất kỳ về trạng thái của cơ thể hoặc một số cơ quan mà làm gián đoạn hoặc gây trở ngại cho việc thực hiện chức năng và/hoặc gây ra triệu chứng ở người ốm hoặc tiếp xúc với nó (ví dụ, khó chịu, rối loạn chức năng, căng thẳng có hại và thậm chí tử vong).

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “bệnh vồng mạc do đái tháo đường” chỉ sự rò và tắc nghẽn vi mạch vồng mạc tiến triển mạn tính mà do bệnh đái

tháo đường. “Phù hoàng điểm do đái tháo đường” chỉ sự dày lên của võng mạc hoặc chất cận rỉ dịch rần gây ra bởi sự tích tụ do bệnh đái tháo đường của dịch ngoại bào trong một đường kính đĩa thị giác ở hố trung tâm của điểm.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “bệnh thoái hóa thần kinh” chỉ các rối loạn của hệ thần kinh trung ương được đặc trưng bởi sự mất dần, tiến triển của mô dây thần kinh và/hoặc chức năng của mô dây thần kinh. Bệnh thoái hóa thần kinh là lớp bệnh của hệ thần kinh được đặc trưng bởi sự mất dần, tiến triển của mô dây thần kinh và/hoặc thay đổi chức năng của dây thần kinh, thường thể hiện sự giảm chức năng của dây thần kinh gây ra bởi sự mất dần, tiến triển của mô dây thần kinh này. Theo một số phương án, bệnh thoái hóa thần kinh được mô tả ở đây bao gồm bệnh thoái hóa thần kinh trong đó có khuyết điểm ở hàng rào máu-não (ví dụ, hàng rào máu-não thấm qua được). Ví dụ về bệnh thoái hóa thần kinh trong đó có khuyết điểm ở hàng rào máu-não bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ não mạch, và bệnh tương tự.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “bệnh sa sút trí tuệ não mạch” còn chỉ đến là “bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ”, mà chỉ nhóm triệu chứng gây ra bởi các cơ chế khác nhau (tất cả chúng dẫn đến hư hại đến mạch máu trong não). Ví dụ, kiểu phụ chính của bệnh sa sút trí tuệ não mạch là chứng suy giảm nhận thức nhẹ do bệnh mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh sa sút trí tuệ não mạch do một lần nhồi máu lớn (ảnh hưởng đến đồi não, động mạch não trước, thùy đỉnh, hoặc hồi đai), bệnh sa sút trí tuệ não mạch do vết thương xuất huyết, bệnh mạch nhỏ (bao gồm, ví dụ, bệnh sa sút trí tuệ não mạch do vết thương hở và bệnh Binswanger) và bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “đau do nguyên nhân thần kinh” là chứng đau do kích thích hoặc gây ra bởi tổn thương và rối loạn chức năng sơ cấp của hệ thần kinh.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “đau do viêm” là chứng đau gây ra bởi viêm cấp tính hoặc viêm mạn tính khu trú mà kích thích dây thần kinh.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “đau thần kinh ngoại biên do đái tháo đường” chỉ chứng đau gây ra bởi tổn thương dây thần kinh liên quan đến bệnh đái tháo đường, mà ít nhất một phần do lưu lượng máu giảm và tăng glucoza huyết.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “hàng rào máu-não” hoặc “BBB” được sử dụng thay thế cho nhau ở đây chỉ hàng rào thẩm qua được có mặt trong mạch máu đi qua mô não, mà giới hạn nghiêm ngặt và điều hòa chặt chẽ sự trao đổi của các chất giữa máu và mô não. Các thành phần của hàng rào máu-não bao gồm tế bào nội mô mà tạo thành lớp bên trong nhất của tất cả các mạch máu, vùng bí chặt giữa các tế bào nội mô liền kề nhau mà đóng vai trò làm chất liên quan đến cấu trúc của BBB, màng nền của tế bào nội mô, và xynap mở rộng mà bao phủ hầu như tất cả lớp ngoài cùng của mạch máu lộ ra gần với tế bào dạng sao.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “bệnh xương do chuyển hóa” chỉ lớp các bệnh về xương đa dạng được đặc trưng bởi sự mất dần và tiến triển của mô xương. Bệnh xương do chuyển hóa như được mô tả ở đây là bệnh xương do chuyển hóa trong đó có tình trạng mật độ xương giảm và/hoặc sức mạnh của xương giảm lan tỏa. Các bệnh này được đặc trưng bởi hình thái mô học. Ví dụ về bệnh xương do chuyển hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chứng loãng xương được đặc trưng bởi chất khoáng và nền xương giảm và chứng nhuyễn xương được đặc trưng bởi chất khoáng giảm nhưng có nền xương nguyên vẹn.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “bệnh thiếu xương” hoặc “chứng thiếu xương” được sử dụng thay thế cho nhau ở đây chỉ tình trạng có sự hóa vôi và/hoặc mật độ xương giảm, và được sử dụng làm thuật ngữ mô tả để chỉ tình trạng trong đó tất cả hệ thống xương được quan sát là có sự hóa vôi và/hoặc mật độ xương giảm. Chứng thiếu xương cũng chỉ chứng thiếu xương do tổng hợp không đủ dạng xương.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “chứng loãng xương” chỉ rối loạn trong đó chất khoáng và/hoặc nền xương bị giảm đi, và/hoặc nền xương bị giảm đi.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “alkyl” là mạch hydrocacbon no, hóa trị một có số lượng nguyên tử cacbon xác định. Ví dụ, C₁₋₃ alkyl chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. C₁₋₅ alkyl chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon. C₁₋₆ alkyl chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Alkyl có thể có mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo một số phương án, alkyl mạch nhánh có thể có một, hai, hoặc ba nhánh. Alkyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, metyletyl, etyl, propyl (n-propyl và isopropyl), butyl (n-butyl, isobutyl và tert-butyl), pentyl, hexyl.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, phần tử thể “alkoxy” là nhóm có công thức “R-O-”, trong đó R là alkyl như được định nghĩa ở trên. Ví dụ, C₁₋₃ alkoxy chỉ phần tử thể alkoxy chứa từ 1 đến 3 cacbon. Phần tử thể alkoxy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, n-butoxy, n-pentoxo, n-hexyloxy, isopropoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, isopentyloxy và neopentyloxy.

Như được sử dụng ở đây, “xycloalkyl” chỉ nhóm hydrocacbon vòng no hóa trị một bao gồm vòng có cầu và spiro, tốt hơn là có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon vòng (C₃₋₈ xycloalkyl), từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon vòng (C₃₋₇ xycloalkyl) hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng (C₃₋₆ xycloalkyl), ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc [1.1.1]propellanyl, và các nhóm này được lấy ví dụ cụ thể dưới đây. Trừ khi có quy định khác, “C₃₋₆ xycloalkyl” là nhóm hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro khỏi xycloalkan một vòng 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh. Xycloalkyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “aryl” chỉ nhóm hydrocacbon chứa một hoặc nhiều vòng thơm, chẳng hạn như phenyl hoặc naphtyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, theo một số phương án, “heteroaryl” là nhóm hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro khỏi vòng dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh một vòng, vòng này gồm nguyên tử cacbon vòng và nguyên tử khác loại vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, và vòng này là thơm. Ví dụ, heteroaryl là heteroaryl một vòng gồm 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, trong đó từ 1 đến 3 nguyên tử là nguyên tử khác loại vòng. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, azepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, và diazepinyl. Theo các phương án khác, “heteroaryl” chỉ vòng một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng bên có lên đến 7 nguyên tử ở mỗi vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm và ít nhất một vòng chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S. Nhóm heteroaryl nằm trong phạm vi của định nghĩa này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, 1H,3H-1-oxoisoindolyl, benzotriazolyl, furanyl, thienyl, pyridomorpholinyl, pyridopiperidinyl, pyridopyrolidinyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzodioxanyl, benzodioxypheyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isoxazolyl,

benzoxazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, tetrahydroquinolinyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,4,5-tetrazinyl, tetrazolyl, xantyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, azepinyl, oxazepinyl, và thiazepinyl. Nhóm hydroaryl có vòng 5 hoặc 6 cạnh cụ thể, ví dụ về chúng bao gồm furyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, diazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridomorpholinyl, pyridopiperidinyl, pyridopyrrolidinyl. Như được sử dụng ở đây, theo một số phương án, “heteroxycycl” là nhóm hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro khỏi dị vòng một vòng no 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh gồm nguyên tử cacbon vòng và nguyên tử khác loại vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Phần tử thể heteroxycycl một vòng no làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrrolidinyl, dioxolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, dioxanyl, morpholino, dithianyl, thiomorpholino và piperazinyl. Theo các phương án khác, “dị vòng” hoặc “heteroxycycl” chỉ hydrocacbon vòng trong đó từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon độc lập được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ N, N(R), S, S(O), S(O) và O. Dị vòng có thể no hoặc không no, nhưng không thơm. Nhóm heteroxycycl cũng có thể chứa 1, 2 hoặc 3 vòng, bao gồm cấu trúc có cầu và spiro. Ví dụ về nhóm heteroxycycl thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở: azetidiny, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyranyl, dioxolanyl, piperidinyl, 2-oxopiperidinyl, pyrazolinyl, imidazolinyl, thiazolinyl, dithiolanyl, oxathiolanyl, dioxanyl, dioxenyl, dioxazolyl, oxathiozolyl, oxazolonyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholinyl, 3-oxomorpholinyl, dithianyl, trithianyl và oxazinyl.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “hợp chất vòng có cầu” chỉ hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử (tức là, C, O, N, hoặc S) nối với hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liên kề. Trong vòng có cầu được ưu tiên, nó bao gồm, nhưng không giới hạn ở, một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ và một nhóm cacbon-nitơ. Đáng chú ý là cầu luôn chuyển đổi từ vòng đơn thành vòng ba. Trong vòng có cầu, phần tử thể trên vòng cũng có thể xuất hiện trên cầu.

Thuật ngữ “hợp chất vòng spiro” chỉ hợp chất nhiều vòng trong đó hai vòng một vòng có chung một nguyên tử cacbon, được gọi là nguyên tử spiro.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “halogen” chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iot (I). Halo chỉ nhóm halogen: flo (-F), clo (-Cl), brom (-Br), hoặc iot (-I).

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “haloalkyl” là alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, C₁₋₃ haloalkyl chỉ phần tử thế haloalkyl chứa từ 1 đến 3 cacbon. Phần tử thế haloalkyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 1-clo-2-floetyl, triflopropyl, 3-flopropyl, và 2-floetyl.

Như được sử dụng ở đây, và trừ khi có quy định khác, khi hai phần tử thế trên vòng được nối cùng với nguyên tử nối của chúng để tạo thành vòng khác, vòng có thể được dung hợp spiro hoặc được dung hợp một bên. Hệ vòng được dung hợp spiro gồm hai vòng mà thường có chung chỉ một nguyên tử cacbon. Hệ vòng được dung hợp một bên gồm hai vòng mà có chung chỉ hai nguyên tử và một liên kết.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “tùy ý được thế” có nghĩa là nhóm hoặc vòng có thể không được thế, hoặc nhóm hoặc vòng có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa ở đây.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “vòng no 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O” chỉ vòng cacbon no 4, 5, hoặc 6 cạnh và một nguyên tử cacbon làm thành phần vòng có thể tùy ý được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, và ví dụ về chúng bao gồm xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azitidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydro-2H-pyranyl.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” liên quan đến bệnh có nghĩa là: (1) làm nhẹ bớt bệnh, hoặc làm nhẹ bớt một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của bệnh, (2) gây nhiễu (a) một hoặc nhiều điểm trong thác sinh học mà gây ra hoặc góp phần vào bệnh, hoặc (b) một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của bệnh, (3) làm nhẹ bớt một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tác động liên quan đến bệnh, và/hoặc (4) làm chậm tiến triển của bệnh, hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của bệnh, và/hoặc (5) làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh, hoặc khả năng của biểu hiện sinh học của bệnh.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “ngăn ngừa” chỉ việc dùng thuốc phòng bệnh để làm giảm khả năng hoặc trì hoãn sự xuất hiện của bệnh hoặc biểu hiện sinh học của bệnh.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “đối tượng” chỉ đối tượng động vật có vú (ví dụ, chó, mèo, ngựa, bò, cừu, dê, khỉ, v.v.), và đặc biệt là đối tượng người.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, “muối được dụng” chỉ muối mà vẫn giữ được hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất đối tượng và thể hiện tác động gây độc tế bào không mong muốn tối thiểu. Các muối được dụng này có thể được điều chế in situ trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất, hoặc bằng cách cho dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất đã tinh chế phản ứng tách riêng với bazơ hoặc axit thích hợp, tương ứng.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” chỉ lượng dẫn đến điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh so với đối tượng tương ứng không nhận được lượng này, nhưng lượng này là đủ thấp trong phạm vi đánh giá y học thăm dò để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng (ở tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý). Lượng có tác dụng điều trị của hợp chất sẽ thay đổi theo hợp chất cụ thể được chọn (ví dụ, xét đến hiệu lực, hiệu quả, và thời gian bán thải của hợp chất); đường dùng được chọn; bệnh cần điều trị; mức độ nghiêm trọng của bệnh cần điều trị; tuổi, kích cỡ, cân nặng và tình trạng thể chất của bệnh nhân cần điều trị; lịch sử dịch tễ của bệnh nhân cần điều trị; khoảng thời gian điều trị; bản chất của phương pháp điều trị đồng thời; tác dụng điều trị mong muốn, v.v., nhưng có thể vẫn được xác định theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

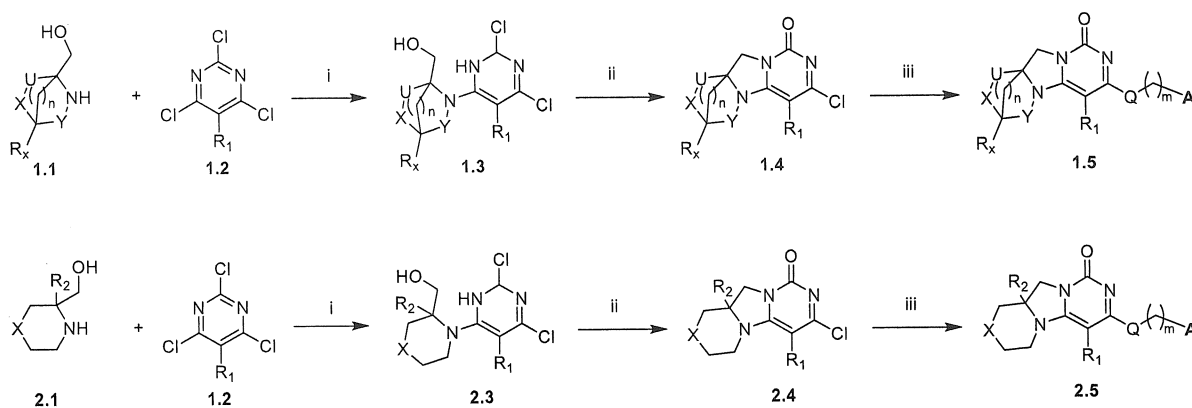
Tổng hợp hợp chất

Sẽ được hiểu với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật rằng nếu phân tử thể được mô tả ở đây không tương thích với phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây, thì phân tử thể có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà bền trong điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở điểm thích hợp trong chuỗi phản ứng để tạo ra chất trung gian hoặc hợp chất đích mong muốn. Nhóm bảo vệ thích hợp và phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các phân tử thể sử dụng nhóm bảo vệ thích hợp như vậy là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật; và ví dụ về

chúng có thể được tìm thấy trong tài liệu, I. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Trong một số trường hợp, phân tử thể mà phản ứng trong điều kiện phản ứng được sử dụng có thể được chọn cụ thể. Trong các trường hợp này, điều kiện phản ứng biến đổi các phân tử thể được chọn thành phân tử thể khác mà có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian hoặc phân tử thể khác mà là phân tử thể mong muốn trong hợp chất đích.

Sơ đồ chung:

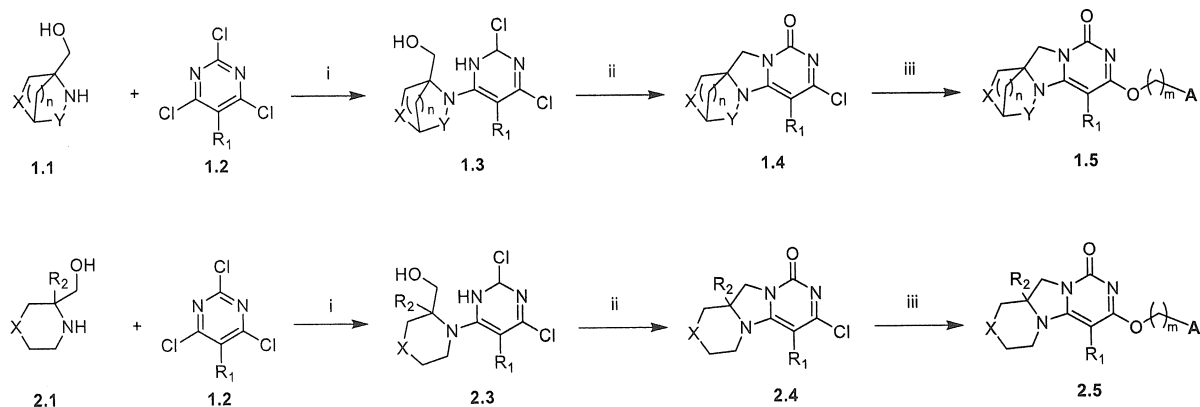
Sơ đồ chung đề xuất con đường tổng hợp chung cho các hợp chất có công thức 1.5 và 2.5, trong đó R_1 , R_2 , R_x , U , X , Y , m , n , Q , A là như được định nghĩa trong công thức (I),



Bước (i) có thể được sử dụng như phản ứng S_NAr , trong đó các hợp chất 1.1 và 1.2 được phản ứng bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp (ví dụ, triethylamin) trong dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril) ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, nhiệt độ phòng) để tạo ra hợp chất 1.3. Trong bước (ii), hợp chất 1.3 phản ứng với chất phản ứng thích hợp (ví dụ, triethylamin) và metansulfonyl clorua hoặc thionyl clorua ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, $0^\circ C$ hoặc nhiệt độ phòng) để chuyển hóa hydroxyl thành hợp chất mesylat hoặc clorua, sau đó không cần tinh chế, nó còn trải qua phản ứng đóng vòng khi có mặt bazơ (ví dụ, kali cacbonat) trong dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril) ở điều kiện hồi lưu để thu được hợp chất 1.4. Trong bước (iii), 1.4 phản ứng với rượu hoặc amin HQ- $(CH_2)_m-A$ tương ứng (Q là $-O-$ hoặc $-NR_b-$) khi có mặt bazơ thích hợp (ví dụ, NaH hoặc DIPEA) trong dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril hoặc 1,4-dioxan) để thu được sản phẩm cuối cùng 1.5. Hợp chất 2.5 được điều chế bắt đầu từ rượu 2.1 và triclopyrimidin được thế R_1 . Các thay đổi về điều kiện phản ứng và chất phản ứng sẽ rõ ràng với người

có hiệu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Khi Q là $-\text{CH}_2-$, xem ví dụ 170 cho sơ đồ tổng hợp cụ thể.

Ngoài ra, sơ đồ chung cung cấp con đường tổng hợp chung đối với các hợp chất có công thức 1.5 và 2.5, trong đó R_1 , R_2 , X, Y, m, n, A là như được định nghĩa trong công thức (I')



Bước (i) có thể được sử dụng như phản ứng $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, trong đó các hợp chất 1.1 và 1.2 được phản ứng bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp (ví dụ, triethylamin) trong dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril) ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, nhiệt độ phòng) để tạo ra hợp chất 1.3. Trong bước (ii), hợp chất 1.3 phản ứng với chất phản ứng thích hợp (ví dụ, triethylamin) và metansulfonyl clorua hoặc thionyl clorua ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, 0°C hoặc nhiệt độ phòng) để chuyển hóa hydroxyl thành hợp chất mesylat hoặc clorua, sau đó không cần tinh chế, nó còn trải qua phản ứng đóng vòng khi có mặt bazơ (ví dụ, kali cacbonat) trong dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril) ở điều kiện hồi lưu để thu được hợp chất 1.4. Trong bước (iii), 1.4 phản ứng với rượu $\text{HO}-(\text{CH}_2)_m-\text{A}$ tương ứng khi có mặt bazơ thích hợp (ví dụ, NaH) trong dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril) để thu được sản phẩm cuối cùng 1.5. Hợp chất 2.5 được điều chế bắt đầu từ rượu 2.1 và triclopyrimidin được thế R_1 . Các thay đổi về điều kiện phản ứng và chất phản ứng sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sử dụng

Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế Lp-PLA_2 . Theo đó, các hợp chất này là hữu ích trong điều trị bệnh, ví dụ, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến hoạt tính của Lp-PLA_2 , bao gồm bước điều trị cho đối tượng cần điều trị với lượng có tác dụng điều trị của chất ức chế Lp-PLA_2 . Theo đó, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến hoạt tính của Lp-PLA_2 . Như

được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, bệnh cụ thể hoặc điều trị bệnh này có thể liên quan đến một hoặc nhiều cơ chế cơ bản, bao gồm một hoặc nhiều cơ chế được mô tả ở đây, mà liên quan đến hoạt tính của Lp-PLA₂.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh được bộc lộ trong các đơn sáng chế đã công bố sau đây: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US2008/0103156, US2008/0090851, US2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 (CA2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO2008/141176, WO2013013503A1, WO2013014185A1, WO2014114248A1, WO2014114694A1, WO2016011930A1, JP200188847, US2008/0279846 A1, US2010/0239565 A1, và US 2008/0280829 A1.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh về mắt. Bệnh về mắt có thể ứng dụng được theo sáng chế có thể liên quan đến sự phá vỡ hàng rào máu võng mạc bên trong (inner blood retinal barrier - iBRB). Bệnh về mắt làm ví dụ liên quan đến bệnh về mắt do đái tháo đường, bao gồm phù hoàng điểm, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh viêm màng mạch nhỏ sau, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, và các bệnh tương tự. Bệnh về mắt khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, hội chứng Irvine-Gass (sau khi đục thủy tinh thể và sau khi phẫu thuật), viêm võng mạc sắc tố, viêm mạch máu võng mạc phía sau (pars planitis), bệnh võng mạc-mạch mạc sung sãn, màng ngoài võng mạc, u màng mạch, phù hoàng điểm nang, chứng giãn mao mạch gần hố, bệnh co kéo điểm vàng, hội chứng co kéo dịch kính điểm vàng, bong võng mạc, viêm thần kinh thị võng mạc, phù hoàng điểm tự phát, v.v.. Chi tiết về việc sử dụng chất ức chế Lp-PLA₂ để điều trị bệnh về mắt được nêu trong đơn quốc tế số WO2012/080497, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, một số phương án theo sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa phù hoàng điểm do đái tháo

đường ở đối tượng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường ở đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc phù hoàng điểm. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị cho đối tượng trải qua hoặc có nguy cơ phát triển phù hoàng điểm. Theo các phương án khác, phù hoàng điểm có liên quan đến bệnh về mắt do đái tháo đường, chẳng hạn như phù hoàng điểm do đái tháo đường hoặc bệnh võng mạc do đái tháo đường. Theo các phương án khác, phù hoàng điểm có liên quan đến bệnh viêm màng mạch nhỏ sau.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tăng nhãn áp hoặc thoái hóa điểm vàng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh tăng nhãn áp hoặc thoái hóa điểm vàng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn liên quan đến sự phá vỡ hàng rào máu võng mạc bên trong ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn liên quan đến sự phá vỡ hàng rào máu võng mạc bên trong ở đối tượng cần điều trị.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh sau đây bao gồm loạn chức năng nội mô, ví dụ, chứng xơ vữa động mạch (ví dụ, chứng xơ vữa động mạch mạch ngoại biên và chứng xơ vữa động mạch mạch não), bệnh đái tháo đường, chứng tăng huyết áp, đau thắt ngực, tình trạng bệnh sau chứng thiếu máu cục bộ và tái tưới máu.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh sau đây liên quan đến sự oxy hóa lipid liên quan đến hoạt tính enzym, ví dụ, bệnh khác các bệnh chẳng hạn như chứng xơ vữa động mạch và bệnh đái tháo đường, và ví dụ bệnh viêm khớp dạng thấp, đột quỵ, rối loạn viêm ở não (ví dụ, bệnh Alzheimer), các rối loạn thần

kinh-tâm thần (ví dụ, tâm thần phân liệt, tự kỷ), nhồi máu cơ tim, chứng thiếu máu cục bộ, tổn thương do tái tưới máu, bệnh nhiễm khuẩn, và viêm cấp tính và mạn tính.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để làm giảm nguy cơ gặp biến cố tim mạch (ví dụ, đau tim, nhồi máu cơ tim, hoặc đột quỵ) ở bệnh nhân trải qua bệnh tim mạch vành.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh sau đây, trong đó bệnh liên quan đến bạch cầu đơn nhân to, đại thực bào hoặc lympho bào được hoạt hóa, khi tất cả các loại tế bào này đều biểu hiện Lp-PLA₂, bao gồm bệnh liên quan đến đại thực bào được hoạt hóa (ví dụ, đại thực bào M1, đuôi gai và/hoặc tạo ra stress oxy hóa khác). Ví dụ về rối loạn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, lành vết thương, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh xơ gan, bệnh viêm da cơ địa, bệnh tràn khí, bệnh viêm tụy mạn tính, bệnh viêm dạ dày mạn tính, phình động mạch chủ, chứng xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer và bệnh tự miễn chẳng hạn như luput.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để ngăn ngừa nguyên phát và thứ phát trường hợp động mạch vành cấp tính (ví dụ, gây ra bởi chứng xơ vữa động mạch); ngăn ngừa liệu pháp hỗ trợ chứng tái phát hẹp; hoặc trì hoãn sự phát triển của bệnh đái tháo đường hoặc suy thận do tăng huyết áp. Việc ngăn ngừa bao gồm việc điều trị cho đối tượng có nguy cơ mắc các rối loạn này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh về hệ thần kinh liên quan đến rối loạn chức năng hàng rào máu-não (BBB), viêm, và/hoặc hoạt hóa tế bào thần kinh đệm ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh về hệ thần kinh liên quan đến rối loạn chức năng hàng rào máu-não (BBB), viêm, và/hoặc hoạt hóa tế bào thần kinh đệm ở đối tượng cần điều trị. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án khác, rối loạn chức năng BBB là BBB thẩm thấu. Theo các phương án khác, bệnh là bệnh thoái hóa thần kinh. Bệnh thoái hóa thần kinh là, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, bệnh sa sút trí tuệ não mạch, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và bệnh Huntington. Theo một số

phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự rò hàng rào máu-não (BBB) ở đối tượng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến sự rò hàng rào máu-não (BBB) ở đối tượng. Các bệnh làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xuất huyết não, bệnh mạch máu não do amyloid. Theo một số phương án, bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh Alzheimer. Theo các phương án cụ thể, bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh sa sút trí tuệ não mạch. Theo một số phương án, bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh xơ cứng rải rác (MS).

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thoái hóa thần kinh ở đối tượng. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế (ví dụ, ở dạng dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế). Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế hữu ích trong điều trị bệnh thoái hóa thần kinh ở đối tượng. Ví dụ về bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ não mạch, bệnh Parkinson, và bệnh Huntington. Theo một phương án cụ thể, bệnh thoái hóa thần kinh như được đề cập trong sáng chế liên quan đến hàng rào máu-não bất thường. Theo một số phương án, đối tượng mà chất ức chế hoạt tính của Lp-PLA₂ được dùng là người.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ phát triển bệnh sa sút trí tuệ não mạch. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế (ví dụ, dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ phát triển bệnh sa sút trí tuệ não mạch. Theo một phương án cụ thể, bệnh sa sút trí tuệ não mạch liên quan đến bệnh Alzheimer.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh xương do chuyển hóa bằng cách cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh xương do chuyển hóa bằng cách cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về bệnh xương do chuyển hóa bao gồm bệnh liên quan đến mất khối lượng xương và mật độ xương, bao gồm nhưng không giới hạn ở chứng loãng xương và chứng thiếu xương. Ví dụ về bệnh loãng xương và thiếu xương bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bất thường dạng túi, chứng rối loạn lipid máu, bệnh Paget, bệnh đái tháo đường typ II, hội chứng chuyển hóa,

kháng insulin, chứng tăng năng tuyến cận giáp, và các bệnh liên quan. Theo các phương án khác, đối tượng cần điều trị là người.

Cho rằng phương pháp ngăn ngừa chứng loãng xương và/hoặc chứng thiếu xương được mô tả ở đây có thể có tác dụng bằng cách ức chế sự biểu hiện của Lp-PLA₂ và/hoặc ức chế hoạt tính protein của Lp-PLA₂. Theo đó, một số phương án theo sáng chế đề xuất phương pháp ức chế Lp-PLA₂ bằng cách phong bế hoạt tính enzym. Theo các phương án khác, đề xuất phương pháp ức chế Lp-PLA₂ bằng cách làm giảm và/hoặc điều hòa giảm sự biểu hiện của ARN Lp-PLA₂. Theo các phương án khác, việc ngăn ngừa và/hoặc làm giảm sự mất khối lượng xương và/hoặc sự mất mật độ xương dẫn đến ngăn ngừa hoặc làm giảm triệu chứng liên quan đến bệnh xương do chuyển hóa chẳng hạn như chứng loãng xương và/hoặc chứng thiếu xương.

Theo các phương án cụ thể, phương pháp còn bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng chất trị liệu bổ sung để điều trị bệnh xương do chuyển hóa. Ví dụ, khi bệnh xương do chuyển hóa là chứng loãng xương, chất trị liệu bổ sung chẳng hạn như bisphosphat (ví dụ, alendronat, ibandronat, risedronat, calcovarín, raloxifen), chất điều hòa estrogen chọn lọc (SERM), liệu pháp estrogen, liệu pháp thay thế hormon (estrogen therapy, hormone replacement therapy - ET/HRT), và teriparatide có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, bệnh viêm hệ thống chẳng hạn như bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm ruột, bệnh Kawasaki, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh sacoit, bệnh viêm đa động mạch, viêm khớp vảy nến, viêm khớp phản ứng, luput ban đỏ toàn thân, hội chứng Fuku-Koyanagi-Harada, bệnh Lyme, bệnh Behcet, bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh u hạt mạn tính, viêm điểm bám của gân và dây chằng với xương (enthesitis) có thể là nguyên nhân căn bản của bệnh viêm màng mạch nho sau ảnh hưởng đến võng mạc, và có thể dẫn đến phù hoàng điểm. Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm màng mạch nho sau hoặc bệnh bất kỳ trong số các bệnh viêm hệ thống này bằng cách dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh viêm màng mạch nho sau hoặc bệnh bất kỳ trong số các bệnh viêm hệ thống này bằng cách dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến hoạt tính của Lp-PLA₂ có thể thu được bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế trong liệu pháp đơn hoặc trong liệu

pháp kết hợp kép hoặc đa kết hợp. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất làm giảm lipid, chống xơ vữa động mạch, chống đái tháo đường, chống đau thắt ngực, chống viêm hoặc chống tăng huyết áp, hoặc chất làm giảm lipoprotein (a) (Lp(a)) để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh được mô tả ở đây. Ví dụ về các chất này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế tổng hợp cholesterol chẳng hạn như statin; chống oxy hóa chẳng hạn như probucol; chất làm nhạy với insulin; chất đối kháng kênh canxi và thuốc chống viêm chẳng hạn như thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Các chất làm giảm Lp(a) bao gồm phosphoramidat được mô tả trong WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 và WO 98/28312. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với một hoặc nhiều statin. Statin là chất làm giảm cholesterol đã biết rõ và bao gồm atorvastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin và rosuvastatin. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với chất chống đái tháo đường hoặc chất làm nhạy với insulin. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với chất hoạt hóa PPAR γ chẳng hạn như GI262570 (GlaxoSmithKline) và hợp chất glitazone chẳng hạn như rosiglitazone, troglitazone và pioglitazone. Chất có thể được dùng, ví dụ, với lượng có tác dụng điều trị đã biết trong lĩnh vực hoặc với lượng nhỏ hơn hoặc lớn hơn lượng đã biết trong lĩnh vực để tạo ra việc điều trị hiệu quả.

Liệu pháp kết hợp bao gồm việc dùng các chất trị liệu cùng nhau trong dạng bào chế riêng lẻ hoặc trong một dạng bào chế duy nhất. Liệu pháp kết hợp có thể bao gồm việc dùng đồng thời hoặc riêng biệt các chất trị liệu, mà có thể dùng gần như đồng thời hoặc gần như tách riêng. Nói chung, liệu pháp kết hợp bao gồm bước dùng mỗi chất sao cho lượng có tác dụng điều trị của mỗi chất có ở đối tượng trong ít nhất là khoảng thời gian gối lên nhau.

Phương pháp sử dụng

Lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm, ví dụ, độ tuổi và thể trọng của người nhận điều trị, tình trạng bệnh chính xác cần điều trị và mức độ nghiêm trọng của nó, bản chất của dạng bào chế và đường dùng, và cuối cùng phụ thuộc vào sự suy xét của bác sỹ kê đơn. Tuy nhiên, lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh được mô tả ở đây nói chung sẽ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg thể trọng của người nhận/ngày, thông thường hơn là từ 1 đến 10 mg/kg thể trọng/ngày. Do đó, ví dụ, đối với động vật có vú trưởng

thành nặng 70 kg, lượng thực tế mỗi ngày thường nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mg, và lượng này có thể được dùng theo liều đơn mỗi ngày hoặc theo nhiều liều phụ mỗi ngày, chẳng hạn như hai, ba, bốn, năm, sáu liều mỗi ngày. Hoặc, việc dùng có thể được thực hiện không liên tục, ví dụ, cách ngày, một lần mỗi tuần, hoặc một lần mỗi tháng. Suy đoán rằng các liều tương tự có thể thích hợp để điều trị tình trạng bệnh khác được mô tả ở trên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, dược phẩm có thể chứa nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm có thể chứa hai hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, dược phẩm cũng có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính dược lý bổ sung.

“Tá dược được dụng” như được sử dụng theo sáng chế chỉ nguyên liệu thô được dụng, thành phần hoặc chất mang mà giúp mang lại dạng hoặc tính nhất quán cho dược phẩm. Khi trộn, mỗi tá dược tương hợp với thành phần khác của dược phẩm, nhờ đó tránh sự tương tác làm giảm đáng kể hiệu lực của hợp chất theo sáng chế khi được dùng cho đối tượng và tránh sự tương tác dẫn đến thành phần dược không được dụng.

Hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dụng có thể được bào chế thành dạng bào chế thích hợp để dùng cho đối tượng bằng đường dùng mong muốn. Ví dụ, dạng bào chế bao gồm các dạng thích hợp cho các đường dùng sau đây: (1) dùng qua đường miệng (bao gồm qua miệng hoặc dưới lưỡi), ví dụ bao gồm viên nén, viên nang, viên nén dài mảnh, viên tròn, viên thuốc hình thoi, bột, xirô, đồ ủ, hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương, thuốc bột đóng gói và viên nhện; (2) dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc trong da), ví dụ bao gồm dung dịch vô trùng, hỗn dịch và bột để hoàn nguyên; (3) dùng qua da, ví dụ bao gồm miếng dán qua da; (4) dùng qua trực tràng, ví dụ bao gồm thuốc đạn; (5) hít qua mũi, ví dụ bao gồm bột khô, aerosol, hỗn dịch và dung dịch; và (6) dùng tại chỗ (bao gồm qua miệng, dưới lưỡi, hoặc qua da), ví dụ bao gồm kem, thuốc mỡ, thuốc xức, dung dịch, hồ, dạng phun, bột, và gel. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược học, ví dụ bằng cách kết hợp hợp chất có công thức ở trên với chất mang hoặc tá dược.

Dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể dưới dạng liều đơn vị riêng rẽ chẳng hạn như viên nang hoặc viên nén; bột hoặc hạt; dung dịch hoặc hỗn dịch ở dạng chất lỏng trong nước hoặc không trong nước; bột hoặc kem ăn được; nhũ tương dạng lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương dạng lỏng nước trong dầu.

Tá dược được dụng thích hợp có thể thay đổi phụ thuộc vào dạng bào chế cụ thể được chọn. Ngoài ra, tá dược được dụng thích hợp có thể được chọn theo chức năng cụ thể mà chúng đóng vai trò trong dược phẩm. Ví dụ, một số tá dược được dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng trong việc tạo điều kiện cho việc sản xuất dạng bào chế đồng đều. Một số tá dược được dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng trong việc tạo điều kiện cho việc sản xuất dạng bào chế ổn định. Tá dược được dụng nhất định có thể được chọn theo khả năng của chúng trong việc tạo điều kiện cho việc phân phối hoặc vận chuyển một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế từ một cơ quan hoặc bộ phận của cơ thể đến cơ quan hoặc bộ phận khác của cơ thể khi được dùng cho đối tượng. Một số tá dược được dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng trong việc làm tăng mức tuân thủ của bệnh nhân.

Tá dược được dụng thích hợp bao gồm các loại tá dược sau đây: chất pha loãng, chất độn, chất gắn kết, chất gây phân rã, chất bôi trơn, chất trượt, chất tạo hạt, chất phủ, chất làm ướt, dung môi, đồng dung môi, chất tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất che mùi vị, chất tạo màu, chất chống đóng bánh, chất làm ẩm, chất tạo chelat, chất dẻo hóa, chất tăng dính, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng một số tá dược được dụng có thể mang lại nhiều hơn một chức năng, và có thể mang lại chức năng khác phụ thuộc vào lượng tá dược có trong dạng bào chế và các thành phần khác có trong dạng bào chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có kiến thức và hiểu biết trong lĩnh vực có khả năng lựa chọn lượng thích hợp của tá dược được dụng thích hợp để sử dụng trong sáng chế. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể tiếp cận với nhiều nguồn tham khảo mô tả các tá dược được dụng và có thể được sử dụng để lựa chọn tá dược được dụng thích hợp. Ví dụ bao gồm Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing, Inc., The Handbook of Pharmaceutical Additives, Gower Publishing, Inc., và Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, Inc..

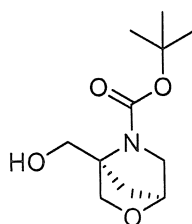
Được phẩm theo sáng chế được điều chế bằng cách sử dụng kỹ thuật và phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Một số phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực được mô tả trong tài liệu Remington Pharmaceutical Sciences (Mack Press).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng, chẳng hạn như viên nén hoặc viên nang, chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế và chất pha loãng hoặc chất độn. Chất pha loãng và chất độn thích hợp bao gồm lactoza, sacarit, dextroza, manitol, sorbitol, tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây và tinh bột được hồ hóa sơ bộ), xenluloza và dẫn xuất của nó (ví dụ, xenluloza vi tinh thể), canxi sulfat và canxi hydro phosphat. Dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng cũng có thể chứa chất gắn kết. Chất gắn kết thích hợp bao gồm tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây và tinh bột được hồ hóa sơ bộ), gelatin, acacia, natri alginat, axit alginic, gôm xanthan, gôm guar, povidon và xenluloza và dẫn xuất của nó (ví dụ, xenluloza vi tinh thể). Dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng còn có thể chứa chất gây phân rã. Chất gây phân rã thích hợp bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, croscarmelloza, axit alginic và natri carboxymetylxenluloza. Dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng còn có thể chứa chất bôi trơn. Chất bôi trơn thích hợp bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat và talc.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của chúng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 1000 mg, và một hoặc nhiều tá dược được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 g đến 5 g.

Chất trung gian 1

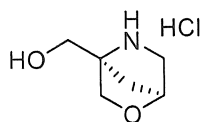
Este tert-butyl của axit (1*S*, 4*R*)-4-(hydroxymetyl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxylic



Este methyl của axit (1*S*,4*S*)-5-tert-butoxycarbonyl-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-4-carboxylic (0,88 g, 3,4 mmol, *Chemistry Letters*, 2017, 566-568) được bổ sung vào tetrahydrofuran khan (30 mL), làm lạnh đến 0°C, bổ sung chậm lithi borohydrua (222 mg, 10,2 mmol), và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung natri sulfat decahydrat để dập tắt. Dung dịch phản ứng được đổ vào diclometan, làm khô qua natri sulfat khan, lọc, và bánh lọc được rửa với diclometan/metanol (20/1), và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (1,5 g).

LC-MS: m/z $[M+H-tBu]^+ = 174$.

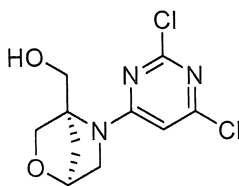
((1*S*, 4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol hydroclorua



Este tert-butyl của axit (1*S*,4*R*)-4-(hydroxymetyl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxylic (1,5 g sản phẩm thô) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa diclometan (5 mL) và metanol (5 mL), dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 5 mL) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40-50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (900 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 130$.

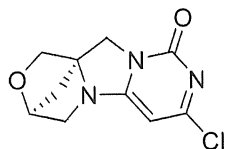
((1*S*, 4*R*)-5-(2, 6-diclopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol



((1*S*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol hydroclorua (0,9 g, 5,4 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL); sau khi làm lạnh đến 0°C, triethylamin (1,1 g, 1,5 mL, 10,8 mmol) và 2,4,6-triclopyrimidin (1,2 g, 5,76 mmol) lần lượt được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,36 g, hiệu suất 38% qua ba bước).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 276$.

(3*S*, 11*aR*)-7-clo-3, 4-dihydro-1*H*, 9*H*, 11*H*-3, 11*a*-metanopyrimido[6', 1':2, 3]imidazo[5, 1-*C*] [1, 4]oxazin-9-on



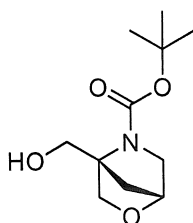
((1*S*,4*R*)-5-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metanol (360 mg, 1,3 mmol) và trietylamin (395 mg, 3,9 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran khan (10 mL) và làm lạnh đến 0°C. Metylsulfonyl clorua (229 mg, 2,0 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, kali cacbonat (898 mg, 6,5 mmol) và axetonitril (15 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (230 mg, 74%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 240$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,60 (s, 1H), 4,78 (br. s, 1H), 4,49 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,09 - 3,88 (m, 3H), 3,61 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,10 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H).

Chất trung gian 2

Este tert-butyl của axit (1*R*, 4*S*)-4-(hydroxymetyl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-carboxylic

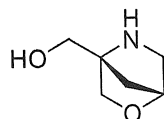


Este metyl của axit (1*R*,4*R*)-5-tert-butoxycacbonyl-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-4-carboxylic (430 mg, 1,67 mmol, *Chemistry Letters*, 2017, 566-568) được bổ sung vào tetrahydrofuran khan (10 mL), làm lạnh đến 0°C, bổ sung chậm lithi borohydrua (430 mg, 1,67 mmol), và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung nước để dập tắt. Dung dịch phản ứng

được pha loãng với etyl axetat, làm khô qua natri sulfat khan, lọc, bánh lọc được rửa với etanol, và phần lọc được cô. Diclometan được bổ sung để hòa tan cặn, lọc, và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề (380 mg, 99%).

LC-MS: m/z $[M+H-tBu]^+ = 174$.

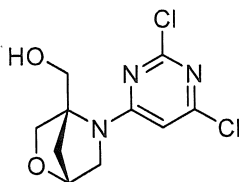
((1*R*, 4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-4-(hydroxymetyl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-carboxylic (380 mg, 1,67 mmol) được bổ sung vào diclometan (10 mL) và axit trifloaxetic (5 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan/metanol = 20/1~2/1) để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (800 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 130$.

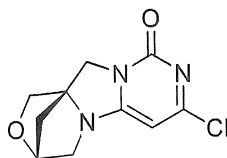
((1*R*, 4*S*)-5-(2, 6-diclopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol



2,4,6-Triclopyrimidin (1055 mg, 5,76 mmol) được bổ sung vào axetonitril (30 mL) và làm lạnh đến 0°C. ((1*R*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol (700 mg, 2,88 mmol) và dung dịch chứa triethylamin (872 mg, 8,64 mmol) trong axetonitril (30 mL) được bổ sung từng giọt, và khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1~4/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (120 mg, 15%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 276$.

(3*R*,11*aS*)-7-clo-3, 4-dihydro-1*H*, 9*H*, 11*H*-3, 11*a*-metanopyrimido[6', 1':2, 3]imidazo[5, 1-*C*] [1, 4]oxazin-9-on



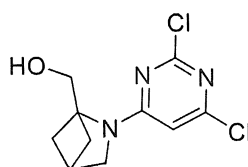
((1*R*,4*S*)-5-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metanol (110 mg, 0,40 mmol) và trietylamin (121 mg, 1,20 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran khan (3 mL) và làm lạnh đến 0°C. Metylsulfonyl clorua (69 mg, 0,60 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và kali cacbonat (166 mg, 1,20 mmol) và axetonitril (2 mL) được bổ sung, và khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (50 mg, 52%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 240$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,60 (s, 1H), 4,78 (br. s, 1H), 4,49 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 3H), 3,60 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,10 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,87 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H).

Chất trung gian 3

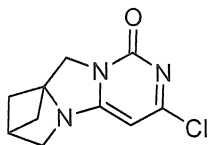
(2-(2, 6-diclopyrimidin-4-yl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol



(2-Azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (3,5 g, 30,98 mmol, *Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83, 14350-14361) được bổ sung vào axetonitril (100 mL), bổ sung natri cacbonat (12,6 g, 93 mmol), dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống dưới 0°C, 2,4,6-triclopyrimidin (28,3 g, 154,9 mmol) được bổ sung từng giọt, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, và dung dịch phản ứng được lọc qua celit, phần lọc được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,7 g, 71%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 260$.

3-clo-7, 8-dihydro-1H, 6H, 9H-7, 8a-metanopyrolo[1', 2':3, 4]imidazo[1, 2-c]pyrimidin-1-on



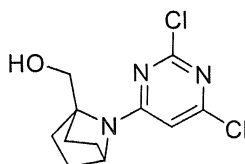
(2-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (5,1 g, 19,6 mmol) được hòa tan trong diclometan (100 mL), bổ sung thionylclorua (7 g, 58,8 mmol), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được cô, cặn được hòa tan trong axetonitril (100 mL), kali cacbonat (8,11 g, 58,8 mmol) được bổ sung, khuấy ở 85°C qua đêm, dung dịch phản ứng được lọc qua celit, phân lọc được cô, và tách và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,9 g, 89%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 224$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,93 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,93 (br. s, 1H), 2,06 (br. s, 2H), 1,66 - 1,61 (m, 2H).

Chất trung gian 4

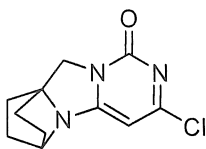
(7-(2, 6-diclopyrimidin-4-yl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metanol



Este tert-butyl của axit 1-(Hydroxymetyl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-7-carboxylic (4,3 g, 18,9 mmol, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 6741–6744) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa diclometan (20 mL) và metanol (20 mL), bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 20 mL), và khuấy ở 40-50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (80 mL), làm lạnh đến 0°C, sau đó là bổ sung triethylamin (5,7 g, 7,8 mL, 56,7 mmol) và 2,4,6-triclopyrimidin (6,9 g, 4,3 mL, 37,8 mmol) lần lượt, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,13 g, 21%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 274$.

3-clo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c] pyrimidin-1-on



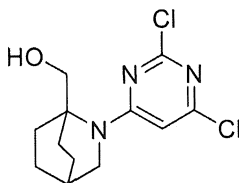
(7-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-7-azabixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metanol (360 mg, 1,3 mmol) được hòa tan trong diclometan (30 mL), làm lạnh đến 0°C. Thionyl clorua (4,56 g, 38,35 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, cạn và kali cacbonat (3,18 g, 23,01 mmol) được bổ sung vào axetonitril (30 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc qua celit, bánh lọc được rửa một vài lần bằng etyl axetat, và phần lọc gộp lại được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,76 g, 94%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 238$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,68 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,10 (dd, $J = 4,6, 10,5$ Hz, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 6H).

Chất trung gian 5

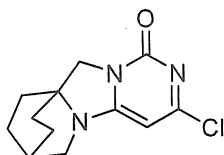
(2-(2, 6-diclopyrimidin-4-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]oct-1-yl)metanol



2,4,6-Triclopyrimidin (584 mg, 3,19 mmol) được bổ sung vào axetonitril (5 mL) và làm lạnh đến 0°C. (2-Azabixyclo[2.2.2]oct-1-yl)metanol (300 mg, 2,12 mmol, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 3112 - 3115) và dung dịch chứa trietylamin (429 mg, 4,25 mmol) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung từng giọt, khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1~4/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (198 mg, 32%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 288$.

3-clo-6,7,8,9-tetrahydro-1H,10H-7,9a-etanopyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on

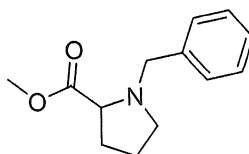


(2-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]oct-1-yl)metanol (198 mg, 0,69 mmol) được bổ sung vào diclometan (5 mL), làm lạnh đến 0°C. Thionyl clorua (409 mg, 3,44 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được cô, và kali cacbonat (379 mg, 2,75 mmol) và axetonitril (5 mL) được bổ sung, khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (170 mg, 98%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 252$.

Chất trung gian 6

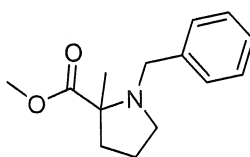
Este metyl benzyloprolin



Este metyl của axit 1-Boc-2-pyrrolidincarboxylic (25 g, 109,04 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 100 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và cạn, benzyl bromua (22,38 g, 130,85 mmol), và kali cacbonat khan (30,1 g, 218,08 mmol) được bổ sung vào axetonitril (100 mL), và hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu và được khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ gộp lại được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 200/1~80/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (18 g, 75%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 220$.

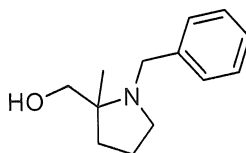
Este metyl của axit 1-benzyl-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic



Este metyl benzylprolin (8 g, 36,48 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (100 mL) và làm lạnh đến -20°C trong điều kiện bảo vệ argon. Iodometan (15,5 g, 109,44 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, nhiệt độ được hạ xuống -50°C , nhiệt độ được kiểm soát trong khoảng -50°C và -40°C , và dung dịch chứa lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 63,84 mL, 127,68 mmol) được bổ sung từng giọt, sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, nhiệt độ được kiểm soát ở -50°C đến -40°C , và quá trình khuấy được thực hiện trong 3 giờ. Sau khi bổ sung metanol (50 mL) vào dung dịch phản ứng để dập tắt, dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=200/1~100/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5 g, 59%).

LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234$.

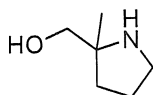
(1-Benzyl-2-methylpyrrolidin-2-yl)metanol



Lithi nhôm hydrua (1,63 g, 42,90 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran khan (25 mL), và nhiệt độ được hạ xuống 0°C trong điều kiện bảo vệ argon. Este metyl của axit 1-benzyl-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic (5 g, 21,45 mmol) trong tetrahydrofuran khan (25 mL) được bổ sung từng giọt, và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Natri sulfat decahydrat (20 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng để dập tắt phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (3,8 g, 86%).

LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206$.

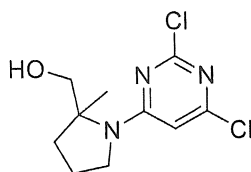
(2-Methylpyrrolidin-2-yl)metanol



(1-Benzyl-2-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (3,8 g, 18,52 mmol) và Pd/C (10%, 400 mg) được bổ sung vào metanol (40 mL). Quá trình hydro hóa được thực hiện ở 50°C dưới áp suất khí quyển qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu được hợp chất thô nêu ở tiêu đề (2,16 g, 101%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 116$.

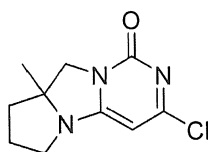
(1-(2, 6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)metanol



2,4,6-Triclopyrimidin (5,16 g, 28,15 mmol) và trietylamin (3,8 g, 37,54 mmol) được bổ sung vào axetonitril (80 mL). Sau khi dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C, (2-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (2,16 g, 18,77 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5/1~2/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2 g, 41%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 262$.

3-clo-8a-metyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on

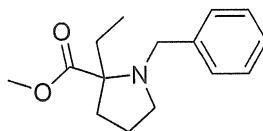


(1-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)metanol (2 g, 7,67 mmol) được bổ sung vào diclometan (30 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thionyl clorua (4,56 g, 38,35 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và cặn đã cô và kali cacbonat (3,18 g, 23,01 mmol) được bổ sung vào axetonitril (30 mL), khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước (100 mL), tách chiết bằng etyl axetat và diclometan, tương ứng, và pha hữu cơ gộp lại được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,5 g, 88%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,96 (s, 1H), 4,06 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).

Chất trung gian 7

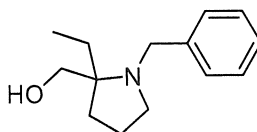
Este metyl của axit 1-benzyl-2-ethylpyrrolidin-2-carboxylic



Este metyl benzylprolin (8 g, 36,48 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (100 mL) và làm lạnh đến -20°C trong điều kiện bảo vệ argon. Iodoetan (17,1 g, 109,45 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, làm lạnh đến -50°C . Nhiệt độ được kiểm soát ở -50°C đến -40°C , và dung dịch chứa lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 63,84 mL, 127,68 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi hoàn thành việc bổ sung từng giọt, nhiệt độ được kiểm soát ở -50°C đến -40°C và quá trình khuấy được thực hiện trong 3 giờ. Sau khi metanol được bổ sung vào dung dịch phản ứng để dập tắt, dung dịch phản ứng được đổ vào nước, và được tách chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ gộp lại được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=200/1~100/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,9 g, 54%).

LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248$.

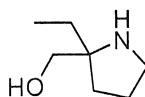
(1-Benzyl-2-ethylpyrrolidin-2-yl)metanol



Lithi nhôm hydrua (1,51 g, 39,66 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran khan (25 mL), và làm lạnh đến 0°C trong điều kiện bảo vệ argon. Dung dịch chứa este metyl của axit 1-benzyl-2-ethylpyrrolidin-2-carboxylic (4,9 g, 19,83 mmol) trong tetrahydrofuran khan (25 mL) được bổ sung từng giọt. Quá trình khuấy được thực hiện qua đêm ở nhiệt độ phòng. Natri sulfat decahydrat (5 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng để dập tắt phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (3,5 g, 81%).

LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 220$.

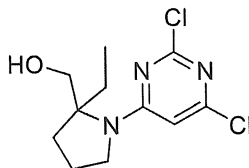
(2-ethylpyrrolidin-2-yl)metanol



(1-Benzyl-2-ethylpyrrolidin-2-yl)metanol (3,5 g, 15,97 mmol), Pd/C (10%, 350 mg) được bổ sung vào metanol (50 mL). Quá trình hydro hóa được thực hiện ở 50°C dưới áp suất khí quyển qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (2,1 g, 100%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 130$.

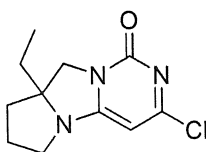
(1-(2, 6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-ethylpyrrolidin-2-yl)metanol



2,4,6-Triclopyrimidin (3,5 g, 19,16 mmol) và triethylamin (3,23 g, 31,94 mmol) được bổ sung vào axetonitril (80 mL) và làm lạnh đến 0°C. (2-ethylpyrrolidin-2-yl)metanol (2,1 g, 15,97 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng ethyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 5/1~2/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,5 g, 28%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 276$.

3-clo-8a-etyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on

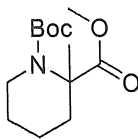


(1-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-ethylpyrrolidin-2-yl)metanol (1,5 g, 5,45 mmol) được bổ sung vào diclometan (30 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thionyl clorua (3,24 g, 27,27 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và cặn đã cô và kali cacbonat (2,26 g, 16,35 mmol) được bổ sung vào axetonitril (30 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước (30 mL), tách chiết bằng ethyl axetat và diclometan, tương ứng, pha hữu cơ gộp lại được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol=20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (260 mg, 20%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 240$.

Chất trung gian 8

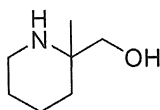
Este metyl của axit N-Boc-2-metylpiperidin-2-carboxylic



Este metyl của axit N-BOC-piperidin-2-carboxylic (10,0 g, 41,15 mmol) và iodometan (16,2 g, 123,4 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (60 mL), làm lạnh đến 0°C, và lithi diisopropylamin trong tetrahydrofuran (61,7 mL, 2,0 M, 123,4 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi khuấy trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (10,0 g, 95%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 158$.

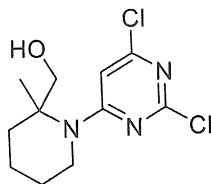
(2-Metylpiperidin-2-yl)metanol



Este metyl của axit N-Boc-2-metylpiperidin-2-carboxylic (5,0 g, 19,45 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 mL), hydro clorua trong etyl axetat (30 mL) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được cô sau 20 phút. Diclometan (20 mL) và natri cacbonat rắn được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7-8. Sau khi lọc, phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô este metyl của axit 2-metylpiperidin-2-carboxylic, mà được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL). Dung dịch này được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa lithi nhôm hydrua trong tetrahydrofuran (30 mL, 23,3 mmol) ở 0°C, và sau khi khuấy ở 0°C trong 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng natri sulfat decahydrat, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, lọc, và phần lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,8 g, 72%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 130$.

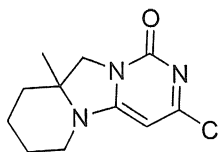
(1-(2, 6-Diclopypyrimidin-4-yl)-2-metylpiperidin-2-yl)metanol



2,4,6-Triclopyrimidin (3,8 g, 20,93 mmol) được bổ sung vào axetonitril (60 mL) và làm lạnh đến 0°C. Sau khi bổ sung natri cacbonat (2,95 g, 27,90 mmol) và khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa (2-metylpipeidin-2-yl)metanol (1,8 g, 13,95 mmol) trong axetonitril (20 mL) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1~5/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,8 g, 47%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 276$.

3-clo-9a-metyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on



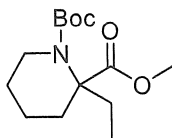
(1-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-metylpipeidin-2-yl)metanol (1,8 g, 6,54 mmol) được bổ sung vào diclometan (20 mL), và thionyl clorua (1,56 g, 13,0 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, dung dịch phản ứng được cô, và kali cacbonat (2,7 g, 19,62 mmol) và axetonitril (40 mL) được bổ sung. Quá trình khuấy được thực hiện qua đêm ở 85°C. Dung dịch phản ứng được lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,2 g, 77%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 240$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,47 (s, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 3,40 (dd, $J = 3,2, 13,5$ Hz, 1H), 3,25 - 3,07 (m, 1H), 1,98 - 1,56 (m, 7H), 1,51 (dd, $J = 4,2, 9,0$ Hz, 2H).

Chất trung gian 9

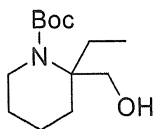
Este metyl của axit N-Boc-2-etylpipeidin-2-carboxylic



Este metyl của axit N-BOC-piperidin-2-carboxylic (5,1 g, 20,98 mmol) và iodoetan (3,2 mL, 41,0 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (60 mL), làm lạnh đến 0°C, và dung dịch chứa lithi diisopropylamin trong tetrahydrofuran (21,0 mL, 2,0 M, 42,0 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL), tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20/1~10/1) để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề (4,0 g, 70%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 172$.

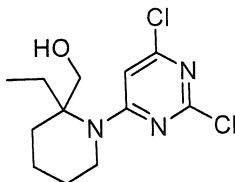
Este tert-butyl của axit 2-etyl-2-hydroxymetylpiperidin-1-carboxylic



Este metyl của axit N-Boc-2-etylpiperidin-2-carboxylic (3,0 g, 11,0 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 mL), và lithi nhôm hydrua (970 mg, 25,5 mmol) được bổ sung theo mẻ ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong 15 phút, natri sulfat decahydrat được bổ sung để dập tắt phản ứng, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, được lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (300 mg, 11%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 144$.

(1-(2, 6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-etylpiperidin-2-yl)metanol

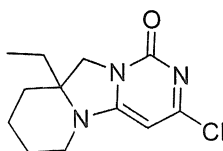


Este tert-butyl của axit 2-etyl-2-hydroxymetylpiperidin-1-carboxylic (400 mg, 1,65 mmol) được bổ sung vào diclometan (3 mL), và dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 6 mL) được bổ sung. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, hỗn hợp được cô để tạo ra (2-etylpiperidin-2-yl)metanol (320 mg). (2-etylpiperidin-2-

yl)metanol (320 mg, 1,10 mmol) và 2,4,6-triclopyrimidin (600 mg, 3,33 mmol) lần lượt được bổ sung vào axetonitril (16 mL), làm lạnh đến 0°C. Natri cacbonat (530 mg, 5,01 mmol) và (2-etylpiiperidin-2-yl)metanol thu được ở trên được bổ sung riêng rẽ, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi lọc, phần lọc được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (200 mg, 41%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 290$.

3-clo-9a-etyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on

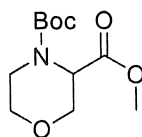


(1-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-2-etylpiiperidin-2-yl)metanol (50 mg, 0,17 mmol) được bổ sung vào diclometan (6 mL), thionyl clorua (40 mg, 0,34 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút sau khi bổ sung. Dung dịch phản ứng được cô, kali cacbonat (70 mg, 0,51 mmol) và axetonitril (6 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 85°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, phần lọc được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (30 mg, 77%). LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,49 (s, 1H), 3,95 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,13 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,70 - 2,05 (m, 6H), 1,52 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H);

Chất trung gian 10

Este metyl của axit N-Boc-morpholin-3-carboxylic

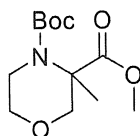


Axit N-Boc-morpholin-3-carboxylic (10 g, 43,3 mmol) được hòa tan trong diclometan (200 mL) và metanol (20 mL), và trimetylsilyldiazometan (43 mL, 2,0 M

trong dung dịch n-hexan, 86,7 mmol) được bổ sung theo mẻ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và dung dịch phản ứng được cô trực tiếp để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (11,4 g).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 146$.

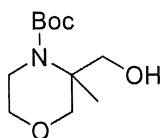
Este metyl của axit N-Boc-3-metyl-morpholin-3-carboxylic



Este metyl của axit N-Boc-morpholin-3-carboxylic (11 g, 44,9 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (120 mL), và iodometan (10,5 g, 67,3 mmol) được bổ sung trong điều kiện bảo vệ argon. Nhiệt độ của dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống dưới 0°C, và dung dịch chứa natri bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 45 mL, 89,8 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và metanol được bổ sung từng giọt để dập tắt phản ứng. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ gộp lại được làm khô, được lọc, và phần lọc được cô và tách bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8,6 g, 74%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 160$.

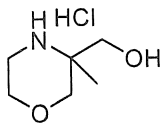
Este tert-butyl của axit 3-hydroxymetyl-3-metyl-morpholin-4-carboxylic



Este metyl của axit N-Boc-3-metylmorpholin-3-carboxylic (1 g, 3,86 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL), và dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống dưới 0°C. Lithi nhôm hydrua (220 mg, 5,8 mmol) được bổ sung theo mẻ, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung natri sulfat decahydrat để dập tắt, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, làm khô qua natri sulfat khan, lọc, và phần lọc được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (550 mg, 61%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 132$.

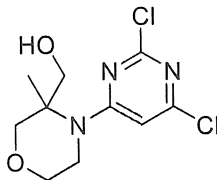
(3-Metyl-morpholin-3-yl)metanol hydroclorua



Este tert-butyl của axit 3-hydroxymetyl-3-metyl-morpholin-4-carboxylic (3,2 g, 13,85 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL), và dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 50 mL) được bổ sung trong điều kiện bảo vệ argon, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và dung dịch phản ứng được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (1,7 g).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 132$.

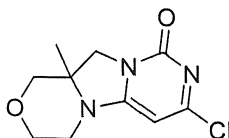
(4-(2, 6-Diclopyrimidin-4-yl)-3-metyl-morpholin-3-yl)metanol



(3-Metylmorpholin-3-yl)metanol hydroclorua (1,5 g, 11,45 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL), natri cacbonat (3,64 g, 34,35 mmol) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống dưới 0°C. 2,4,6-Triclopyrimidin (10,5 g, 57,25 mmol) được bổ sung từng giọt, khuấy ở 50°C qua đêm, lọc qua celit, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,1 g, 66%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 278$.

7-clo-11a-metyl-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on



(4-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-3-metyl-morpholin-3-yl)metanol (1,6 g, 5,76 mmol) được hòa tan trong diclometan (50 mL), thionyl clorua (2,05 g, 17,3 mmol) được bổ sung, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được cô, cặn đã cô được hòa tan trong axetonitril (50 mL), kali cacbonat (2,1 g, 15,2 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy ở 85°C qua đêm, dung dịch phản ứng được lọc qua celit, phần lọc được

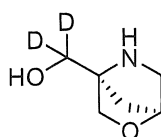
cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,2 g, 98%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 242$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,99 (s, 1H), 3,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 1,47 (s, 3H);

Chất trung gian 11

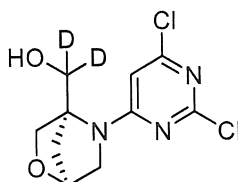
((1*S*, 4*R*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metan- d_2 -ol



Este metyl của axit (1*S*,4*S*)-5-*tert*-butoxycarbonyl-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-4-carboxylic (470 mg, 1,83 mmol, *Chemistry Letters*, 2017, 566 - 568) được bổ sung vào dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 10 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, axetonitril (20 mL) và natri cacbonat (1 g) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc và cô. Tetrahydrofuran khan (15 mL) và lithi nhôm đoterit hydrua (138,9 mg, 3,66 mmol) được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung natri sulfat decahydrat để dập tắt, được lọc, và phân lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (200 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 132$.

((((1*S*, 4*R*)-5-(2, 6-diclopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metan- d_2 -ol

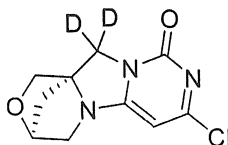


Triethylamin (307 mg, 3,04 mmol) và 2,4,6-triclopyrimidin (335,6 mg, 1,83 mmol) được bổ sung vào axetonitril (20 mL), và làm lạnh đến 0°C. ((1*S*,4*R*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metan- d_2 -ol (200 mg, 1,52 mmol) được bổ sung chậm vào

hệ phản ứng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (130 mg, 31%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 278$.

(3*S*,11*aR*)-7-clo-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*] [1, 4]oxazin-9-on-11,11-*d*2



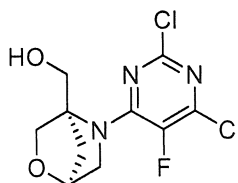
((1*S*,4*R*)-5-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)

metan-*d*2-ol (130 mg, 0,47 mmol) được bổ sung vào diclometan (10 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thionyl clorua (279,6 mg, 2,35 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và kali cacbonat (194,6 mg, 1,41 mmol) và axetonitril (15 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng với nước và được tách chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và cô. Cặn được tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (63 mg, 74%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 242$.

Chất trung gian 12

((1*S*,4*R*)-5-(2,6-diclo-5-flopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol

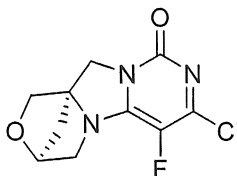


2,4,6-Triclo-5-flopyrimidin (872 mg, 4,4 mmol) và trietylamin (795 mg, 7,9 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (10 mL) và làm lạnh đến 0°C. ((1*S*,4*R*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol (650 mg, 4,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và

tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 5/1~2/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (700 mg, 60%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 294$.

(3*S*,11*aR*)-7-clo-6-flo-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*] [1, 4]oxazin-9-on



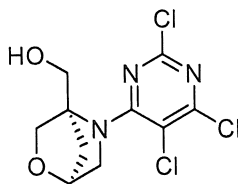
((1*S*,4*R*)-5-(2,6-diclo-5-flopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol (700 mg, 2,4 mmol) được bổ sung vào thionyl clorua (10 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và kali cacbonat (660 mg, 4,8 mmol) và axetonitril (20 mL) được bổ sung. Quá trình khuấy được thực hiện qua đêm ở 80°C. Dung dịch phản ứng được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (560 mg, 91%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 258$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,80 (br. s, 1H), 4,53 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H).

Chất trung gian 13

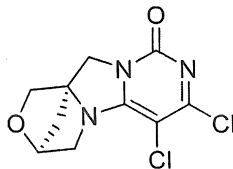
((1*S*, 4*R*)-5-(2,5,6-triclopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol



Perclopyrimidin (333 mg, 1,71 mmol) được hòa tan trong axetonitril (16 mL), natri cacbonat rắn (362 mg, 3,42 mmol) và ((1*S*,4*R*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol hydroclorua (200 mg, 1,14 mmol) được bổ sung lần lượt, khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 4/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (280 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 310$.

(3*S*,11*aR*)-6,7-diclo-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*] [1, 4]oxazin-9-on



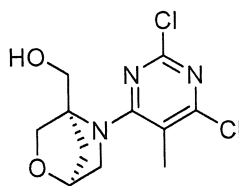
((1*S*,4*R*)-5-(2,5,6-triclopyrimidin-4-yl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol (280 mg, 0,9 mmol) và thionyl clorua (650 mg, 4,5 mmol) được bổ sung vào diclometan (8 mL) và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, kali cacbonat (620 mg, 4,8 mmol) và axetonitril (16 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, phân lọc được cô, và tách và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol=25/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (160 mg, 65%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 274$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,78 (br. s, 1H), 4,51 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,95 - 4,04 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,96 - 2,29 (m, 2H).

Chất trung gian 14

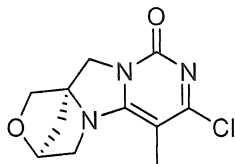
((1*S*,4*R*)-5-(2, 6-diclo-5-metyl-pyrimidin)-4-yl-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol



2,4,6-Triclo-5-metylpyrimidin (113 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong axetonitril (8 mL), và natri cacbonat rắn (130 mg, 1,2 mmol) và ((1*S*,4*R*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol hydroclorua (70 mg, 0,6 mmol) được bổ sung riêng rẽ, được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi lọc, phân lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 4/1) để tạo ra hợp chất tiêu đề (80 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 290$.

(3*S*,11*aR*)-7-clo-6-metyl-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5, 1-*c*] [1, 4]oxazin-9-on

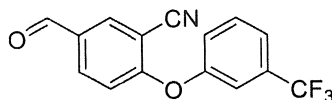


((1*S*,4*R*)-5-(2,6-diclo-5-metylpyrimidin)-4-yl-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol (80 mg, 0,27 mmol) và thionyl clorua (160 mg, 1,35 mmol) được bổ sung vào diclometan (3 mL) và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và kali cacbonat (112 mg, 0,81 mmol) và axetonitril (12 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, phần lọc được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 25/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (20 mg, 29%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$.

Chất trung gian 15

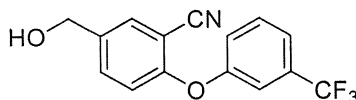
5-Formyl-2-(3-(triflometyl)phenoxy)benzonitril



2-flo-5-formyl-benzonitril (15,0 g, 0,1 mol), 3-(triflometyl)phenol (16,0 g, 0,1 mol) và kali cacbonat (13,8 g, 0,1 mol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (100,0 mL). Sau khi phản ứng ở 105°C trong 8 giờ, dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và cặn đã cô được tạo huyền phù đặc với etanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (22,1 g, 75,5%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,14 (br. s, 1H), 7,88 (br. s, 2H), 7,47 (br. s, 2H), 7,19 (br. s, 1H).

5-(Hydroxymetyl)-2-(3-(triflometyl)phenoxy)benzonitril



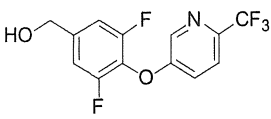
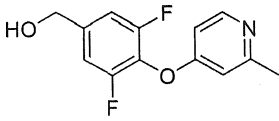
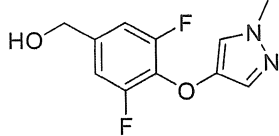
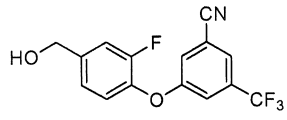
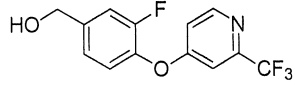
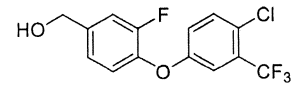
5-Formyl-2-(3-(triflometyl)phenoxy)benzonitril (24,3 g, 83,44 mmol) được bổ sung vào metanol (250,0 mL), và natri borohydrua (4,86 g, 127,9 mmol) được bổ sung

theo mẻ. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (24,2 g, 99%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,73 - 7,53 (m, 3H), 7,52 - 7,27 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,51 (s, 2H).

Xem bảng dưới đây, các chất trung gian sau đây được điều chế tham khảo đến phương pháp điều chế chất trung gian 15, ngoại trừ nguyên liệu ban đầu được mô tả trong cột “nguyên liệu ban đầu” được sử dụng thay cho nguyên liệu ban đầu tương ứng.

Chất trung gian số	Tên chất trung gian	Công thức cấu tạo	^1H NMR (400MHz)	Nguyên liệu ban đầu
16	(3,5-Diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl) metanol		DMSO- d_6 : δ 8,68(d, J =5,9 Hz,1H),7,60(d, J =2,4Hz,1H),7,32(s,1H),7,29(s,1H),7,27(dd, J =2,4,5,9Hz,1H),5,57(t, J =5,6 Hz,1H),4,57(d, J =5,4Hz,2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 4-hydroxy-2-(triflometyl)pyridin
17	(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3,5-diflophenyl)metanol		DMSO- d_6 : δ 7,70(d, J =8,8 Hz,1H),7,47(d, J =2,0Hz,1H),7,27(d, J =9,3Hz,3H),5,53(br.s,1H),4,55(d, J =2,9Hz,2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 4-clo-3-(triflometyl)phenol
18	(4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflophenyl)metanol		CDCl_3 : δ 8,28(br.s,1H),7,11(d, J =8,3 Hz,2H),6,85(br.s,2H),4,85-4,67(m,2H),2,09(br.s,1H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 2-clo-4-hydroxypyridin
19	(3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)oxy)phenyl) metanol		CDCl_3 : δ 8,56(br.s.,2H),7,13(d, J =8,8 Hz,2H),4,77(br.s.,2H),2,08(br.s.,1H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 2-(triflometyl)pyrimidin-5-ol
20	(3,5-diflo-4-((5-(triflometyl)pyr		CDCl_3 : δ 8,61(br.s,1H),8,55(br.s,1H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 3-

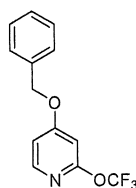
	idin-3-yl)oxy)phenyl)metanol		,7,42(br.s,1H),7,10(d, $J=8,3$ Hz,2H),4,75(br.s,2H),2,47(br.s,1H)	hydroxy-5-(triflometyl)pyridin
21	(3,5-diflo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 8,48(br.s,1H),7,64(d, $J=8,3$ Hz,1H),7,30(d, $J=7,8$ Hz,1H),7,10(d, $J=8,8$ Hz,2H),4,74(br.s,2H),2,33(br.s,1H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 3-hydroxy-6-triflometylpyridin
22	(3,5-diflo-4-((2-methylpyridin-4-yl)oxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 8,40-8,26(m,1H),7,09(d, $J=8,3$ Hz,2H),6,67(s,1H),6,70(s,1H),4,74(br.s,2H),2,52(br.s,3H),2,39(br.s,1H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 4-hydroxy-2-methyl-pyridin
23	(3,5-diflo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,25(br.s,1H),7,20(br.s,1H),7,00(d, $J=7,8$ Hz,2H),4,68(br.s,2H),3,82(br.s,3H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 1-metyl-4-hydroxy-1H-pyrazol
24	3-(2-flo-4-(hydroxymetyl)benzyl)-5-(triflometyl)benzonitril		DMSO- d_6 : δ 8,06(br.s,1H),7,77(br.s,1H),7,62(br.s,1H),7,44-7,27(m,2H),7,23(d, $J=7,8$ Hz,1H),5,47(br.s,1H),4,53(d, $J=4,9$ Hz,2H)	3-flo-4-hydroxybenzaldehyt; 3-flo-5-(triflometyl)benzonitril
25	(3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)metanol		DMSO- d_6 : δ 8,64 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 5,44 (br. s., 1H), 4,57 (br. s., 2H)	3,4-diflobenzaldehyt; 4-hydroxy-2-(triflometyl)pyridin
26	(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3-flophenyl)metanol		DMSO- d_6 : δ 7,70(d, $J=8,8$ Hz,1H),7,45-7,19(m,5H),5,39(br.s,1H),4,52(br.s,2H)	3,4-diflobenzaldehyt; 4-clo-3-(triflometyl)phenol

27	(4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)metanol		DMSO- d_6 : δ 8,62(d, J =5,4 Hz,1H),7,46(d, J =7,8Hz,2H),7,37(b r.s,1H),7,21(d, J =8,3Hz,2H),7,13(d, J =3,4Hz,1H),5,29(t, J =5,4Hz,1H),4,54(d, J =5,4Hz,2H).	p-flobenzaldehyt ; 4-hydroxy-2-(triflometyl)pyridin
28	(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)phenyl)metanol		DMSO- d_6 : δ 7,69(d, J =8,8 Hz,1H),7,49-7,32(m,3H),7,24(d, J =8,3Hz,1H),7,09(d, J =8,3Hz,2H),5,23(br.s,1H),4,51(br.s,2H)	p-flobenzaldehyt ; 4-clo-3-(triflometyl)phenol
29	(6-(4-flo-3-(triflometyl)phenoxy)pyridin-3-yl)metanol		DMSO- d_6 : δ 8,06(br.s,1H),7,83(d, J =7,8Hz,1H),7,55(d, J =8,3Hz,3H),7,09(d, J =7,8Hz,1H),5,29(br.s,1H),4,48(br.s,2H)	4-flo-3-(triflometyl)phenol; 6-clonicotinaldehyt
30	2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-5-(hydroxymetyl)benzonitril		CDCl ₃ : δ 7,73(s,1H),7,53(d, J =8,8Hz,1H),7,57(d, J =8,8Hz,1H),7,40(d, J =2,4Hz,1H),7,18(d, J =2,4,8,8Hz,1H),6,95(d, J =8,3Hz,1H),4,74(br.s,2H)	4-flo-3-xyanobenzaldehyt; 4-clo-3-(triflometyl)phenol
31	2-(4-clo-3-flophenoxy)-5-(hydroxymetyl)benzonitril		DMSO- d_6 : δ 7,78(br.s,1H),7,62(br.s,2H),7,32(br.s,1H),7,12(br.s,1H),6,97(br.s,1H),5,41(br.s,1H),4,50(br.s,2H)	4-flo-3-xyanobenzaldehyt; 4-clo-3-flophenol
32	5-(hydroxymetyl)-2-(4-(triflometyl)phenoxy)benzonitril		DMSO- d_6 : δ 7,89-7,73(m,3H),7,67(s,1H),7,36-7,12(m,3H),5,44(s,1H),4,53(s,2H)	4-flo-3-xyanobenzaldehyt; 4-(triflometyl)phenol
33	5-(hydroxymetyl)		DMSO- d_6 : δ 8,71(d, J =5,4	4-flo-3-xyanobenzaldehyt

	-2-(((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzoni tril		Hz, 1H), 7,90(br.s, 1H), 7,77(d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,61(br.s, 1H), 7,46(d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,30(d, $J=3,4$ Hz, 1H), 5,50(t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,58(d, $J=5,4$ Hz, 2H).	hyt; 4-hydroxy-2-(triflometyl)pyridin
--	--	--	---	---------------------------------------

Chất trung gian 34

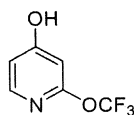
4-(Benzyloxy)-2-(triflometoxy)pyridin



4-(Benzyloxy)pyridin-2-ol (1,91 g, 9,48 mmol) và 1-triflometyl- 1,2-benziodoxol-3(H)-on (1 g, 3,16 mmol) được bổ sung vào nitrometan (25 mL) và được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô, và cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (530 mg, 47%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 270$.

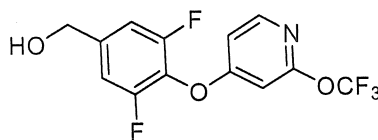
2-(Triflometoxy)pyridin-4-ol



4-(Benzyloxy)-2-(triflometoxy)pyridin (530 mg, 1,97 mmol) và Pd/C (10%, 125 mg) được bổ sung vào metanol (20 mL) ở 60°C, được khuấy qua đêm trong khí quyển hydro ở áp suất 3,0 bar. Dung dịch phản ứng được lọc, và phân lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (330 mg, 94%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 180$.

(3, 5-Diflo-4-((2-(triflometoxy)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)metanol



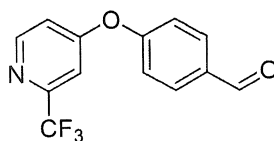
3,4,5-Triflobenzaldehyt (294,4 mg, 1,84 mol), 2-(triflometoxy)pyridin-4-ol (330 mg, 1,84 mol) và kali cacbonat (330,6 mg, 2,39 mol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (10 mL), được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được cô để thu được 3,5-diflo-4-((2-(triflometoxy)pyridin-4-yl)oxy)benzaldehyt dưới dạng sản phẩm thô, sản phẩm thô được bổ sung vào etanol (250,0 mL), natri borohydrua (69,61 mg, 1,84 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước, quá trình tách chiết được thực hiện bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được làm khô và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (400 mg, 68%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 322$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,56 (br. s, 1H), 4,56 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H).

Chất trung gian 35

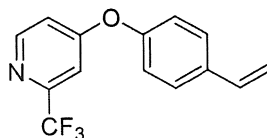
4-((2-(Triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzaldehyt



2-(Triflometyl)pyridin-4-ol (1,0 g, 5,6 mmol), 4-flobenzaldehyt (0,7 g, 5,5 mmol) và kali cacbonat (1,7 g, 12,0 mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (10,0 mL). Sau khi khuấy ở 120°C trong 14 giờ, dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,8 g, 54%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 268$.

2-(Triflometyl)-4-(4-vinylphenoxy)pyridin

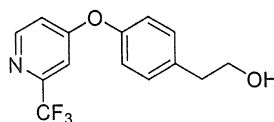


4-((2-(Triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzaldehyt (0,8 g, 2,9 mmol) và metyltriphenylphosphoni bromua (1,28 g, 3,6 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (20 mL), natri hydrua (173 mg, 7,2 mmol, 60%) được bổ sung vào hệ, và hỗn hợp được

khuấy trong 16 giờ trong điều kiện bảo vệ argon. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước đá, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,2 g, 26%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 266$.

2-(4-((2-(Triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)etan-1-ol



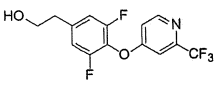
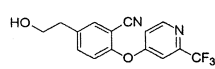
Ở 0°C, 2-(triflometyl)-4-(4-vinylphenoxy)pyridin (0,2 g, 0,75 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2 mL), và dung dịch chứa 9-borabixyclo[3.3.1]nonan trong tetrahydrofuran (0,5 M, 15 mL, 7,5 mmol) được bổ sung, được gia nhiệt tự nhiên đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ. Nước (1 mL), hydro peroxit (30%, 5 mL), dung dịch natri hydroxit trong nước (3,0 M, 10 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và phản ứng được tiến hành ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với nước, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ gộp lại được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (116 mg, 55%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 284$.

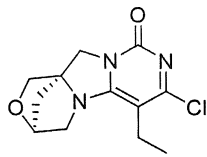
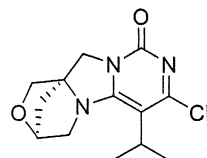
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,38 (br. s, 2H), 7,35 (br. s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,67 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 2,77 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H).

Xem bảng dưới đây, các chất trung gian sau đây được điều chế tham khảo đến phương pháp điều chế chất trung gian 35, ngoại trừ nguyên liệu ban đầu được mô tả trong cột “nguyên liệu ban đầu” được sử dụng thay cho nguyên liệu ban đầu tương ứng.

Chất trung gian số	Tên chất trung gian	Công thức cấu tạo	^1H NMR (400 MHz)	Nguyên liệu ban đầu
36	2-(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)phenyl)etan-1-ol		CDCl_3 : δ 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (br. s, 1H), 7,25 (br. s, 1H), 7,23 (br. s, 1H), 7,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,6$ Hz,	4-clo-3-(triflometyl)phenol; 4-flobenzaldehyt

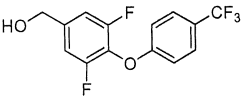
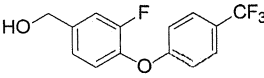
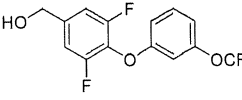
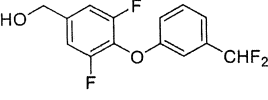
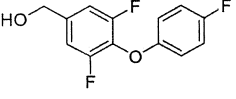
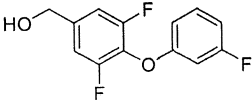
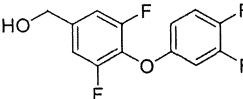
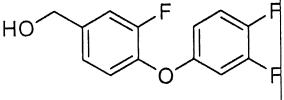
			2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H)	
37	2-(3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)etan-1-ol		DMSO- d_6 : δ 8,65 (br. s, 1H), 7,56 (br. s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,69 (br. s, 1H), 3,65 (br. s, 2H), 2,76 (br. s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 4-hydroxy-2-(triflometyl)pyridin
38	5-(2-hydroxyetyl)-2-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzonitril		DMSO- d_6 : δ 8,70 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,87 (br. s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 3,66 (br. s, 2H), 2,81 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H)	4-flo-3-xyanobenzaldehyt; 4-hydroxy-2-(triflometyl)pyridin

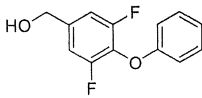
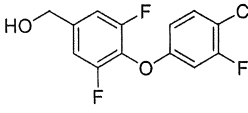
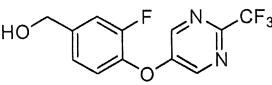
Xem bảng dưới đây, các chất trung gian sau đây được điều chế tham khảo đến phương pháp điều chế chất trung gian 13, ngoại trừ nguyên liệu ban đầu được mô tả trong cột “nguyên liệu ban đầu” được sử dụng thay cho nguyên liệu ban đầu tương ứng.

Chất trung gian số	Tên chất trung gian	Công thức cấu tạo	LC-MS (m/z [M+H] ⁺)	Nguyên liệu ban đầu
39	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-clo-6-etyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		268	2,4,6-triclo-5-etylpyrimidin; ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol hydroclorua
40	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-clo-6-isopropyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		282	2, 4, 6-triclo-5-isopropylpyrimidin; ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol hydroclorua

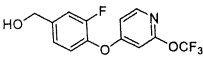
Xem bảng dưới đây, các chất trung gian sau đây được điều chế tham khảo đến phương pháp điều chế chất trung gian 15, ngoại trừ nguyên liệu ban đầu được mô tả trong cột “nguyên liệu ban đầu” được sử dụng thay cho nguyên liệu ban đầu tương ứng.

Chất trung gian số	Tên chất trung gian	Công thức cấu tạo	Phổ: ^1H NMR (400MHz) hoặc LC-MS (m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$)	Nguyên liệu ban đầu
41	(2-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl) metanol		CDCl_3 : δ 8,56 (br. s, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (br. s, 1H), 6,99 (br. s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,79 (br. s, 2H)	2,4-diflobenzaldehyt; 4-hydroxy-2-(triflometyl)pyridin
42	(3-flo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl) metanol		CDCl_3 : δ 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 4,72 (d, J = 4,9 Hz, 2H)	3,4-diflobenzaldehyt; 6-(triflometyl)pyridin-3-ol
43	(3-flo-4-((5-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl) metanol		288	3,4-diflobenzaldehyt; 5-(triflometyl)pyridin-3-ol
44	(3-flo-4-((2-metyl-pyridin-4-yl)oxy)phenyl) metanol		CDCl_3 : δ 8,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,67 - 6,58 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,47 (s, 3H)	3,4-diflobenzaldehyt; 2-metylpyridin-4-ol
45	(4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)metanol		254	3,4-diflobenzaldehyt; 2-clopyridin-4-ol
46	(3-flo-4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenyl) metanol		$\text{DMSO}-d_6$: δ 8,04 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 4,76 (s, 2H)	3,4-diflobenzaldehyt; 3-(triflometyl)phenol
47	(3,5-diflo-4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenyl) metanol		CDCl_3 : δ 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,19 (br. s, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; m-triflometylphenol

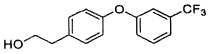
48	(3,5-diflo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 3H), 4,73 (s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 4-(triflometyl)phenol
49	(3-flo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,62 - 7,48 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H)	3,4-diflobenzaldehyt; 4-(triflometyl)phenol
50	(3,5-diflo-4-(3-(triflometoxy)phenoxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 - 6,77 (m, 1H), 4,72 (s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 3-(triflometoxy)phenol
51	(4-(3-(diflometyl)phenoxy)-3,5-diflophenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 4H), 6,77 - 6,41 (m, 1H), 4,67 (s, 1H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 3-(diflometyl)phenol
52	(3,5-diflo-4-(4-flophenoxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,07 - 6,95 (m, 4H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 4,69 (s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 4-flophenol
53	(3,5-diflo-4-(3-flophenoxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,83 - 6,71 (m, 2H), 6,66 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 3-flophenol
54	(4-(3,4-diflophenoxy)-3,5-diflophenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,15 - 7,01 (m, 3H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 3,4-diflophenol
55	(4-(3,4-diflophenoxy)-3-flophenyl)metanol		CDCl ₃ : δ 7,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 3H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H)	3,4-diflobenzaldehyt; 3,4-diflophenol

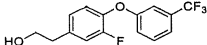
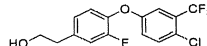
56	(3,5-diflo-4-phenoxyphenyl)metanol		CDCl ₃ : δ7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,12 - 6,99 (m, 3H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; phenol
57	(4-(4-clo-3-flophenoxy)-3,5-diflophenyl)m ethanol		CDCl ₃ : δ7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,81 - 6,65 (m, 2H), 4,71 (s, 2H).	3,4,5-triflobenzaldehyt; 4-clo-3-flophenol
58	(3-flo-4-(((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)oxy)phenyl)metanol		CDCl ₃ : δ8,53 (s, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 4,76 (s, 2H)	3,4-diflobenzaldehyt; 2-(triflometyl)pymidin-5-ol

Xem bảng dưới đây, các chất trung gian sau đây được điều chế tham khảo đến phương pháp điều chế chất trung gian 34, ngoại trừ nguyên liệu ban đầu được mô tả trong cột “nguyên liệu ban đầu” được sử dụng thay cho nguyên liệu ban đầu tương ứng.

Chất trung gian số	Tên chất trung gian	Công thức cấu tạo	LC-MS (<i>m/z</i> [M+H] ⁺)	Nguyên liệu ban đầu
59	(3-flo-4-(((2-(triflometoxy)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)m ethanol		304	3,4-diflobenzaldehyt; 2-(triflometoxy)pyridin-4-ol

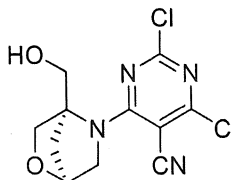
Xem bảng dưới đây, các chất trung gian sau đây được điều chế tham khảo đến phương pháp điều chế chất trung gian 35, ngoại trừ nguyên liệu ban đầu được mô tả trong cột “nguyên liệu ban đầu” được sử dụng thay cho nguyên liệu ban đầu tương ứng.

Chất trung gian số	Tên chất trung gian	Công thức cấu tạo	¹ H NMR (400 MHz)	Nguyên liệu ban đầu
60	2-(4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenyl)etan-1-ol		DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 4H), 7,01 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 4,65 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 3,62 (q, <i>J</i> = 5,9	3-(triflometyl)phenol; 4-flobenzaldehyt

			Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H)	
61	2-(3-flu-4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenyl)etan-1-ol		DMSO- d_6 : δ 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 4H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,65 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H)	3-(triflometyl)phenol; 3,4-diflobenzaldehyt
62	2-(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3-flophenyl)etan-1-ol		DMSO- d_6 : δ 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,64 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H)	3,4-diflobenzaldehyt; 4-clo-3-(triflometyl)phenol

Chất trung gian 63

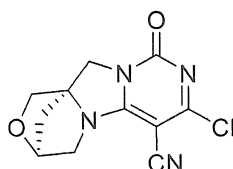
2,4-Diclo-6-((1*S*,4*R*)-4-((hydroxymetyl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-5-yl)pyrimidin-5-carbonitril



2,4,6-Triclopyrimidin-5-carbonitril (400 mg, 1,94 mmol) được hòa tan trong axetonitril (12 mL), sau đó natri cacbonat rắn (318 mg, 3,0 mmol) và ((1*S*,4*R*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol hydroclorua (166 mg, 1,0 mmol) được bổ sung lần lượt, khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 4/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, 13%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 301$.

(3*S*,11*aR*)-7-clo-9-oxo-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*] [1, 4]oxazin-6-carbonitril



2,4-Diclo-6-((1*S*,4*R*)-4-((hydroxymetyl)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-5-yl)pyrimidin-5-carbonitril (40 mg, 0,12 mmol) và thionyl clorua (0,2 mL) được bổ sung vào diclometan (3 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và natri cacbonat (40 mg, 0,37 mmol) và axetonitril (6 mL) được bổ sung và được khuấy qua đêm ở 85°C. Dung dịch phản ứng được lọc, phần lọc được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol=25/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (30 mg, 91%).

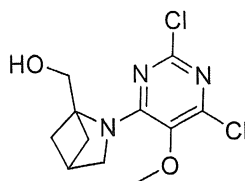
LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 265$.

Xem bảng dưới đây, các chất trung gian sau đây được điều chế tham khảo đến phương pháp điều chế chất trung gian 63, ngoại trừ nguyên liệu ban đầu được mô tả trong cột “nguyên liệu ban đầu” được sử dụng thay cho nguyên liệu ban đầu tương ứng.

Chất trung gian số	Tên chất trung gian	Công thức cấu tạo	LC-MS (m/z $[M+H]^+$)	Nguyên liệu ban đầu
64	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-clo-6-metoxi-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		270	2,4,6-triclo-5-metoxypyrimidin ; ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-4-yl)metanol hydroclorua

Chất trung gian 65

(2-(2, 6-Diclo-5-metoxypyrimidin-4-yl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol

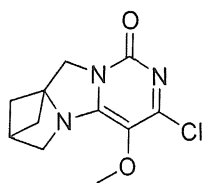


(2-Azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (500 mg, 4,42 mmol, *Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83, 14350-14361) được hòa tan trong axetonitril (10 mL), và natri

cacbonat (3,64 g, 34,35 mmol) được bổ sung. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C, và 2,4,6-triclo-5-metoxypyrimidin (1,4 g, 6,46 mmol) được bổ sung. Dung dịch phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được lọc qua celit, phần lọc được cô, và tách và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,1 g, 72%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 290$.

3-clo-4-metoxi-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on



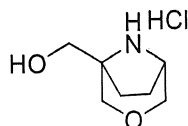
(2-(2,6-Diclo-5-metoxypyrimidin-4-yl)-2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (1,1 g, 3,79 mmol) được hòa tan trong diclometan (10 mL), thionyl clorua (1,35 g, 11,38 mmol) được bổ sung, và phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và hòa tan trong axetonitril (10 mL), và kali cacbonat (1,5 g, 10,9 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C qua đêm, dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, lọc qua celit, và phần lọc được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dạng rắn (230 mg, 25%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,03 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,07 (br. s, 1H), 2,13 (br. s, 2H), 1,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H).

Chất trung gian 66

(3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-1-yl)metanol hydroclorua

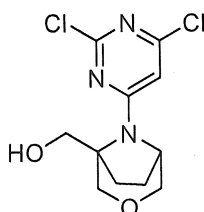


Este tert-butyl của axit 1-(hydroxymetyl)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylic (200 mg, 0,82 mmol, *Tetrahedron Letters*, 2016, 57, 599 – 602) được hòa tan trong diclometan (5 mL), dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 50

mL) được bổ sung trong điều kiện bảo vệ argon, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (140 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 144$.

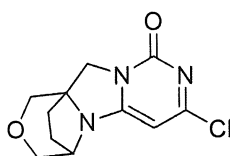
(8-(2, 6-Diclopyrimidin-4-yl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-1-yl)metanol



(3-Oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-1-yl)metanol hydroclorua (140 mg, 0,98 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 mL), và natri cacbonat (311 mg, 2,94 mmol) được bổ sung trong khi khuấy. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống dưới 0°C, 2,4,6-triclopyrimidin (537 mg, 2,94 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và lọc qua celit. Phần lọc được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (190 mg, 67%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 290$.

7-clo-3,4-dihydro-1H,9H,11H-4,11a-etanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on



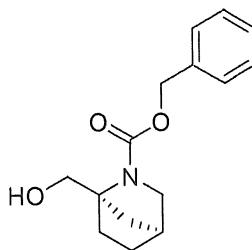
(8-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-1-yl)metanol (110 mg, 0,59 mmol) được hòa tan trong diclometan (2 mL), thionyl clorua (209 mg, 1,76 mmol) được bổ sung từng giọt trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, axetonitril (10 mL) và kali cacbonat (243 mg, 1,76 mmol) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở 85°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và lọc qua celit. Phần lọc được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất tiêu đề (85 mg, 57%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 254$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,69 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,75 (br. s, 4H), 2,41 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,94 (td, $J = 6,2, 12,0$ Hz, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 1H).

Chất trung gian 67

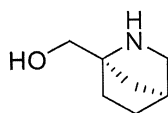
Este benzyl của axit (1*R*,4*S*)-1-(hydroxymetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



2-Benzyl-1-metyl(1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-1,2-dicarboxylat (300 mg, 1,04 mmol, *Tetrahedron*, 2009, 1433–1436) được bổ sung vào dung môi hỗn hợp chứa tetrahydrofuran khan (10 mL) và metanol (1 mL), natri borohydrua (117,8 mg, 3,11 mmol) được bổ sung chậm, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Lithi borohydrua (67,74 mg, 3,11 mmol) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa và được tách chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 7/1~1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (230 mg, 85%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 262$.

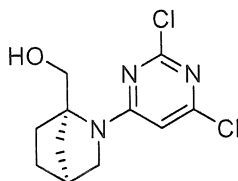
((1*R*, 4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-1-yl)metanol



Este benzyl của axit (1*R*,4*S*)-1-(hydroxymetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (230 mg, 0,88 mmol) và Pd/C (10%, 25 mg) được bổ sung vào metanol (1 mL), và quá trình hydro hóa được thực hiện ở nhiệt độ phòng dưới áp suất khí quyển trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (230 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 128$.

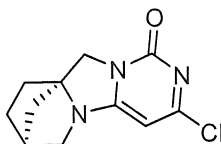
((1*R*,4*S*)-2-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]hept-1-yl)metanol



((1*R*,4*S*)-2-azabixyclo[2.2.1]hept-1-yl)metanol (125 mg, thô) được bổ sung vào axetonitril (10 mL) và làm lạnh đến 0°C trong khi khuấy, và trietylamin (197,96 mg, 1,96 mmol) và 2,4,6-triclopyrimidin (215,7 mg, 1,18 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch phản ứng, và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 2/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (140 mg, hiệu suất 58% qua hai bước).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 274$.

(7*S*,9*aR*)-3-clo-6,7,8,9-tetrahydro-1*H*,10*H*-7,9a-metanopyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-1-on



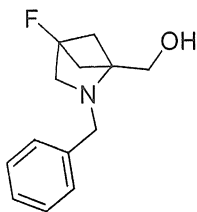
((1*R*,4*S*)-2-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]hept-1-yl)metanol (140 mg, 0,51 mmol) được bổ sung trong diclometan (5 mL) và làm lạnh đến 0°C. Thionyl clorua (303,77 mg, 0,19 mL, 2,0 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, kali cacbonat (422,28 mg, 3,06 mmol) và axetonitril (10 mL) lần lượt được bổ sung vào căn, và hỗn hợp được hồi lưu và khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 25/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (110 mg, 91%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 238$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,54 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,77 (br. s, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 3H), 1,69 - 1,54 (m, 3H).

Chất trung gian 68

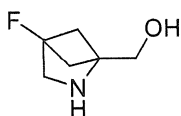
(2-Benzyl-4-fluoro-2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol



Este metyl của axit 2-Benzoyl-4-fluoro-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (880 mg, 3,35 mmol, *Journal of Organic Chemistry*, 2017, 8831-8841) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL) và làm lạnh đến 0°C, lithi nhôm hydrua (381 mg, 10,04 mmol) được bổ sung theo mẻ; sau khi hoàn tất quá trình bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung natri sulfat decahydrat. Sau khi lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (370 mg, 50%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 222$.

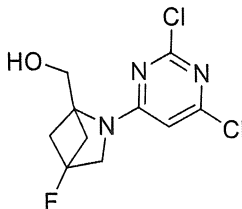
(4-fluoro-2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol



(2-Benzyl-4-fluoro-2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (370 mg, 1,67 mmol) được hòa tan trong metanol (100 mL), Pd/C (10%, 74 mg) được bổ sung, và quá trình hydro hóa được thực hiện ở 50°C dưới áp suất khí quyển qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (220 mg, 100%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 132$.

(2-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-4-fluoro-2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol

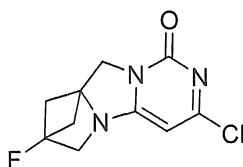


(4-fluoro-2-azabicyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (210 mg, 1,59 mmol), 4,6-diclo-2-metoxypyrimidin (427 mg, 2,39 mmol) và natri cacbonat rắn (674 mg, 6,36 mmol) được bổ sung vào isopropanol (10 mL), và khuấy ở 85°C trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng

được lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (432 mg, 99%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 275$.

3-clo-7-flo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on

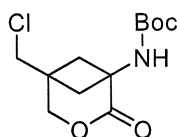


(2-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (332 mg, 1,21 mmol) được bổ sung vào diclometan (5 mL), thionyl clorua (288 mg, 2,42 mmol) được bổ sung từng giọt trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, cặn được bổ sung vào nước, điều chỉnh đến độ pH=14 bằng dung dịch natri hydroxit 15% trong nước trong khi khuấy, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau khi tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (213 mg, 73%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 242$.

Chất trung gian 69

Este tert-butyl của axit (5-clometyl-2-oxo-3-oxabixyclo[3.1.1]heptan-1-yl)carbamic

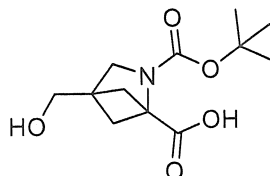


Axit 5-clometyl-2-oxo-3-oxabixyclo[3.1.1]heptan-1-carboxylic (4,0 g, 19,5 mmol, *Tetrahedron Letters*, 2014, 466-468) được bổ sung vào toluen (60 mL), triethylamin (3,9 g, 39,0 mmol) và diphenylphosphoryl azit (8,0 g, 29,2 mmol) lần lượt được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1) để thu được dầu màu vàng (3,8 g). Chất dạng dầu này được bổ sung vào tert-butanol (80 mL), di-tert-butyl dicacbonat (21,9 g, 97,5 mmol) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng

được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,8 g, 52%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 176$.

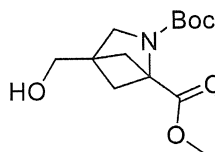
Axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-hydroxymetyl-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic



Este tert-butyl của axit (5-clometyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.1]hept-1-yl)carbamic (4,5 g, 16,3 mmol) được bổ sung vào diclometan (20 mL), dung dịch chứa hydro clorua trong ethyl axetat (4,0 M, 40 mL) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, dung dịch natri hydroxit trong nước (0,6 M, 140 mL) được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở 95°C trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được điều chỉnh đến độ pH=7 bằng axit clohydric (6,0 M). Dung dịch phản ứng được cô, tetrahydrofuran (40 mL) và dung dịch natri hydroxit trong nước (5%, 35 mL) được bổ sung vào cạn, di-tert-butyl dicacbonat (10,6 g, 48,9 mmol) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô, cạn được đổ vào nước, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 2 bằng axit clohydric đặc; sau khi tách chiết bằng ethyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol=50/1~10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,6 g, 38%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 158$.

Este metyl của axit 2-tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxymetyl-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic

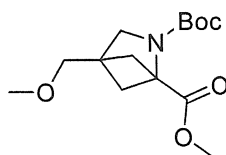


Axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-hydroxymetyl-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (1,6 g, 6,22 mmol) và kali cacbonat rắn (2,57 g, 18,66 mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (30 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút trong điều

kiện bảo vệ argon. Iodometan (2,65 g, 18,66 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng ethyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol = 50/1~10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,1 g, 65%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 172$.

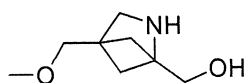
Este metyl của axit 2-tert-Butoxycarbonyl-4-metoxymetyl-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic



Este metyl của axit 2-tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxymetyl-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (400 mg, 1,47 mmol) được bổ sung vào N,N-dimethylformamit (16 mL), natri hydrua (60%, 177 mg, 4,43 mmol) được bổ sung trong khi khuấy ở nhiệt độ phòng, và sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, iodometan (630 mg, 4,43 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng ethyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 10/1~3/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (290 mg, 69%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 186$.

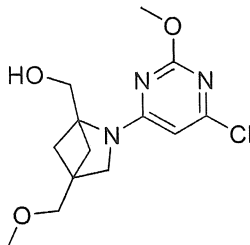
(4-(Metoxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol



Este của axit 2-tert-Butoxycarbonyl-4-metoxymetyl-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (290 mg, 1,02 mmol) được bổ sung vào diclometan (2 mL), dung dịch chứa hydro clorua trong ethyl axetat (4,0 M, 6 mL) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, tetrahydrofuran (6 mL) và lithi nhôm hydrua (76 mg, 2,0 mmol) được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được đập tắt bằng cách bổ sung natri sulfat decahydrat, được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, được lọc, và phần lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (155 mg, 97%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 158$.

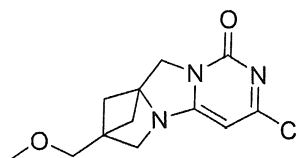
(2-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(metoxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol



(4-(Metoxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (155 mg, 1,0 mmol), 4,6-diclo-2-metoxypyrimidin (267 mg, 1,5 mmol) và natri cacbonat rắn (318 mg, 3,0 mmol) được bổ sung vào isopropanol (10 mL) và khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc, và phần lọc được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 50/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (260 mg, 87%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 300$.

3-clo-7-(metoxymetyl)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on



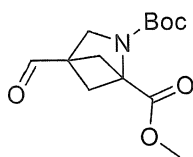
(2-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(metoxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (260 mg, 0,87 mmol) được bổ sung vào diclometan (4 mL), thionyl clorua (154 mg, 1,3 mmol) được bổ sung từng giọt trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, nước (4 mL) và dung dịch natri hydroxit trong nước (1,0 M, 4 mL) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau khi tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ gộp lại được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (180 mg, 78%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 268$.

Chất trung gian 70

Este metyl của axit 2-tert-Butoxycarbonyl-4-formyl-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-

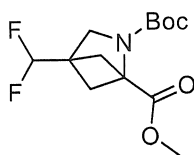
carboxylic



Este metyl của axit 2-tert-Butoxycarbonyl-4-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (400 mg, 1,47 mmol) được bổ sung vào diclometan (20 mL), chất phản ứng Dess-Martin (1,23 g, 2,94 mmol) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi lọc, phần lọc được đổ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol = 50/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (250 mg, 63%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 170$.

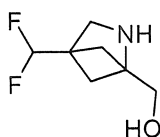
Este metyl của axit 2-tert-Butoxycarbonyl-4-(diflometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic



Este metyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-formyl-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (250 mg, 0,86 mmol) được bổ sung vào diclometan (12 mL), làm lạnh đến 0°C, diethylaminosulfur triflorua (741 mg, 4,6 mmol) được bổ sung, khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (150 mg, 56%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 192$.

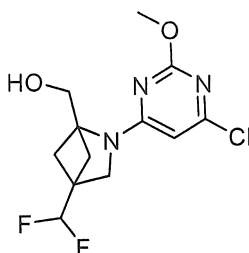
(4-(Diflometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol



Este methyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(diflometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (150 mg, 0,51 mmol) được bổ sung vào diclometan (4 mL), dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 6 mL) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, tetrahydrofuran (6 mL) và lithi nhôm hydrua (286 mg, 0,75 mmol) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung natri sulfat decahydrat, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau khi lọc, phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (100 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 164$.

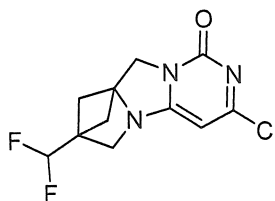
2-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-(diflometyl)-4-(metoxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan



(4-(Diflometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (100 mg, 0,61 mmol), 4,6-diclo-2-metoxypyrimidin (163 mg, 0,92 mmol) và natri cacbonat rắn (190 mg, 1,83 mmol) được bổ sung vào isopropanol (10 mL) và khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc, và phần lọc được cô và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 2/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (60 mg, hiệu suất hai bước: 38%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 306$.

3-clo-7-(diflometyl)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1, 2-c]pyrimidin-1-on

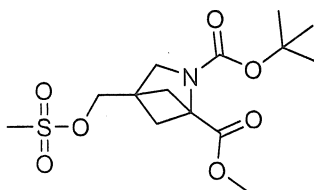


2-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-(diflometyl)-4-(metoxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan (60 mg, 0,20 mmol) được bổ sung vào diclometan (4 mL), thionyl clorua (47 mg, 0,40 mmol) được bổ sung từng giọt trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, nước (2 mL) và dung dịch natri hydroxit trong nước (1,0 M, 0,5 mL) lần lượt được bổ sung vào căn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (45 mg, 82%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 274$.

Chất trung gian 71

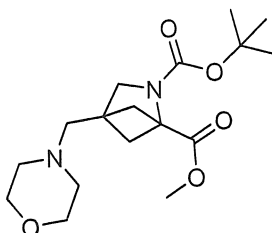
Este methyl của axit 2-(tert-Butoxycacbonyl)-4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic



Este methyl của axit 2-(tert-Butoxycacbonyl)-4-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (270 mg, 1,0 mmol) và trietylamin (300 mg, 3,0 mmol) được bổ sung vào diclometan (10 mL), làm lạnh đến 0°C, metansulfonyl clorua (3434 mg, 3,0 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (180 mg, 52%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 250$

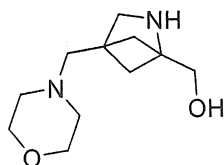
Este methyl của axit 2-(tert-Butoxycacbonyl)-4-(morpholinometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic



Este metyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (180 mg, 0,52 mmol), morpholin (226 mg, 2,6 mmol), kali cacbonat rắn (215 mg, 1,56 mmol), kali iodua (17 mg, 0,1 mmol) được bổ sung vào axetonitril (12 mL), và khuấy ở 85°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (140 mg, 80%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 341$

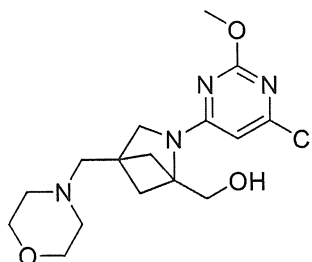
(4-(Morpholinometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol



Este metyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(morpholinometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (140 mg, 0,41 mmol) được bổ sung vào diclometan (3 mL), hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 3 mL) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, tetrahydrofuran (6 mL) và lithi nhôm hydrua (31 mg, 0,82 mmol) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung natri sulfat decahydrat rắn, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau khi lọc, phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (80 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 213$.

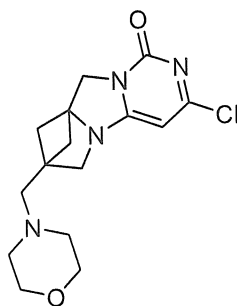
(2-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(morpholinometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol



(4-(Morpholinometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (80 mg, 0,38 mmol), 4,6-diclo-2-metoxypyrimidin (135 mg, 0,76 mmol) và natri cacbonat rắn (120 mg, 1,14 mmol) được bổ sung vào isopropanol (12 mL) và được khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc, và phân lọc được cô và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 2/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (80 mg, hiệu suất hai bước: 55%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 355$.

3-clo-7-(morpholinometyl)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1, 2-c]pyrimidin-1-on

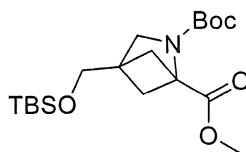


(2-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(morpholinometyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hex-1-yl)metanol (80 mg, 0,23 mmol) được bổ sung vào diclometan (3 mL), thionyl clorua (81 mg, 0,69 mmol) được bổ sung từng giọt trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, nước (3 mL) và dung dịch natri hydroxit trong nước (1,0 M, 3 mL) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau khi tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (45 mg, 61%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 323$.

Chất trung gian 72

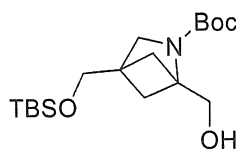
Este metyl của axit 2-(tert-Butoxycacbonyl)-4-((((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic



Este methyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(hydroxymethyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (1,0 g, 3,69 mmol) được bổ sung vào diclometan (10 mL), imidazol (0,5 g, 7,35 mmol) và tert-butyldimetylsilyl clorua (0,66 g, 4,37 mmol) lần lượt được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,2 g, 84%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 286$.

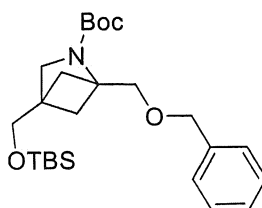
Este tert-butyl của axit 4-((((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)methyl)-1-(hydroxymethyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic



Este methyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-((((tert-butyldimetylsilyl)oxy)methyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-1-carboxylic (1,2 g, 3,11 mmol) được bổ sung vào metanol (15 mL), nhiệt độ của dung dịch phản ứng được tăng lên đến 65°C, natri borohydrua (1,18 g, 31,16 mmol) được bổ sung theo mẻ, và hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được dập tắt bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=5/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1 g, 90%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 258$.

Este tert-butyl của axit 1-((Benzyloxy)methyl)-4-((((tert-butyldimetylsilyl)oxy)methyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic

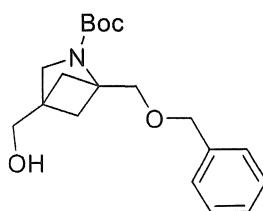


Este tert-butyl của axit 4-((((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)methyl)-1-(hydroxymethyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic (1,0 g, 2,80 mmol) được bổ

sung vào N,N-dimetylformamit (16 mL), nhiệt độ được hạ xuống 0°C trong điều kiện bảo vệ argon, và natri hydrua (60%, 224 mg, 5,60 mmol) được bổ sung trong khi khuấy; sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, benzyl bromua (718 mg, 4,20 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,2 g, 96%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 348$.

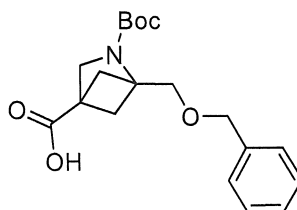
Este tert-butyl của axit 1-((Benzyloxy)metyl)-4-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit 1-((Benzyloxy)metyl)-4-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)metyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic (1,2 g, 2,68 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (10 mL), dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1,0 M, 4 mL) được bổ sung trong khi khuấy, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol=20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (600 mg, 67%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 234$.

Axit 1-((Benzyloxy)metyl)-2-(tert-butoxycacbonyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic

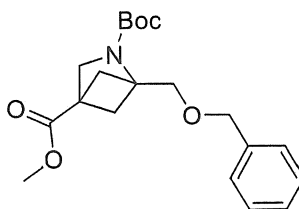


Este tert-butyl của axit 1-((Benzyloxy)metyl)-4-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic (600 mg, 1,80 mmol) được hòa tan trong axeton

(6 mL), được chảy nhỏ giọt từ từ vào chất phản ứng Jones (2,0 M, 2 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Isopropanol (6 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, lọc, và phân lọc được cô. Cặn được hòa tan trong nước, độ pH được điều chỉnh đến kiềm yếu bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được điều chỉnh đến độ pH=2 bằng axit clohydric (6,0 M), tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (400 mg, 64%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 248$.

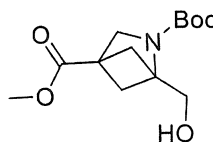
Este metyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-1-((benzyloxy)metyl)-2-azabixcyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic



Axit 1-((Benzyloxy)metyl)-2-(tert-butoxycarbonyl)-2-azabixcyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic (400 mg, 1,15 mmol) và kali cacbonat rắn (476 mg, 3,45 mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, iodometan (326 mg, 2,30 mmol) được bổ sung, và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (230 mg, 56%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 262$.

Este metyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-1-(hydroxymetyl)-2-azabixcyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic

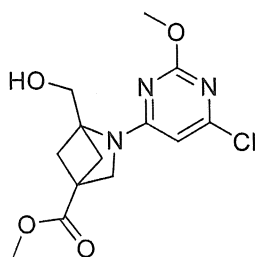


Este metyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-1-((benzyloxy)metyl)-2-azabixcyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic (230 mg, 0,64 mmol) và Pd/C (10%, 25 mg) được bổ sung vào metanol (10 mL), và quá trình hydro hóa được thực hiện ở nhiệt độ phòng

dưới áp suất khí quyển qua đêm. Sau khi lọc, phân lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (150 mg, 96%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 172$.

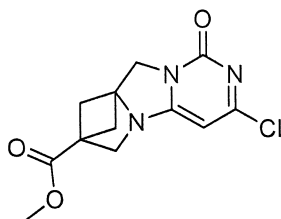
Este methyl của axit 2-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic



Este methyl của axit 2-(tert-Butoxycarbonyl)-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic (80 mg, 0,29 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 6 mL), và khuấy ở 50°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và 4,6-diclo-2-metoxypyrimidin (103 mg, 0,58 mmol), natri cacbonat rắn (92 mg, 0,87 mmol) và axetonitril (6 mL) lần lượt được bổ sung vào căn, khuấy ở 85°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và lọc. Phân lọc được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 30/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (60 mg, 66%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 314$.

Este methyl của axit 3-clo-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-carboxylic

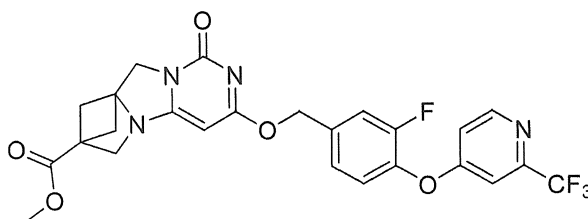


Este methyl của axit 2-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic (60 mg, 0,87 mmol) được bổ sung vào diclometan (3 mL), sau đó thionyl clorua (154 mg, 1,3 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô. Nước (4 mL) và dung dịch natri hydroxit trong nước (1,0 M, 2 mL) lần lượt được bổ sung vào căn, và

hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Sau khi tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (30 mg, 56%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 282$.

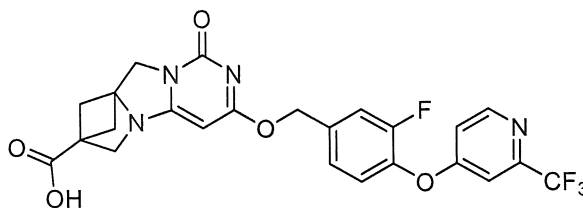
Este metyl của axit 3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1H,6H,9H-7, 8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-carboxylic



Este metyl của axit 3-clo-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-carboxylic (30 mg, 0,106 mmol), (3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)metanol (45 mg, 0,156 mmol) và xesi cacbonat (103 mg, 0,318 mmol) được bổ sung vào toluen (6 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc, và phân lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (20 mg, 35%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 533$.

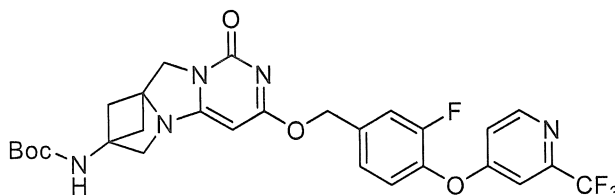
Axit 3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1H,6H,9H-7, 8a-metanopyrolo[1', 2 ':3, 4]imidazo[1, 2-c]pyrimidin-7(8H)-carboxylic



Este metyl của axit 3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-carboxylic (1,1 g, 2,07 mmol) được bổ sung vào axetonitril (10 mL) và dung dịch natri hydroxit trong nước (1,0 M, 20 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 3-4 bằng axit clohydric trong nước (1,0 M). Sau khi tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,07 g, 100%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 519$.

Este tert-butyl của axit 3-((3-flu-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-yl)carbamic

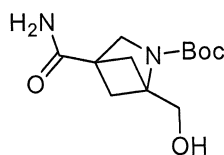


Axit 3-((3-flu-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-carboxylic (1,07 g, 2,07 mmol) và trietylamin (418 mg, 4,14 mmol) được bổ sung vào diclometan (20 mL) và làm lạnh đến 0°C, diphenylphosphoryl azit (628 mg, 2,28 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, di-tert-butyl dicacbonat (1,35 g, 6,21 mmol) và tert-butanol (20 mL) lần lượt được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan/metanol=200/1~50/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (350 mg, 29%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 590$.

Chất trung gian 73

Este tert-butyl của axit 4-Aminoformyl-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic

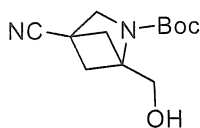


Este tert-butyl của axit 4-Metoxycacbonyl-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic (200 mg, 0,74 mmol) được bổ sung vào metanol (3 mL) và amoniac (6 mL), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (120 mg, 63%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 157$.

Este tert-butyl của axit 4-xyano-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-

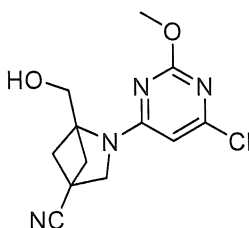
carboxylic



Este tert-butyl của axit 4-Aminoformyl-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic (220 mg, 0,86 mmol) được bổ sung vào diclometan (16 mL), trietylamin (434 mg, 4,30 mmol) và trifloaxetic anhydrit (722 mg, 3,44 mmol) lần lượt được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào etyl axetat, pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và dung dịch natri cacbonat bão hòa, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat=5/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100 mg, 49%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 139$.

2-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carbonitril

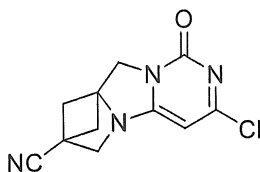


Este tert-butyl của axit 4-xyano-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic (100 mg, 0,42 mmol) được bổ sung vào diclometan (4 mL), axit clohydric/dioxan (4,0 M, 3 mL) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và 4,6-diclo-2-metoxypyrimidin (146 mg, 0,82 mmol), natri cacbonat rắn (133 mg, 1,26 mmol) và axetonitril (8 mL) lần lượt được bổ sung vào cạn, và khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc, và phần lọc được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 4/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (20 mg, 17%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 281$.

3-clo-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-

carbonitril

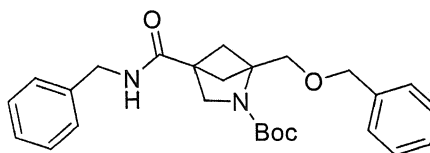


2-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carbonitril (20 mg, 0,07 mmol) được bổ sung vào diclometan (2 mL), thionyl clorua (42 mg, 0,35 mmol) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, cặn được bổ sung vào nước, điều chỉnh đến độ pH=10 bằng kali cacbonat rắn, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12 mg, 69%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 249$.

Chất trung gian 74

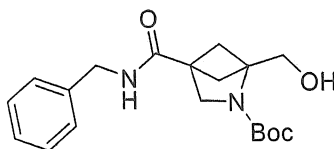
Este tert-butyl của axit 4-(Benzylcarbamoyl)-1-((benzyloxy)metyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic



Axit 1-((Benzyloxy)metyl)-2-(tert-butoxycacbonyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carboxylic (750 mg, 2,16 mol), benzylamin (347,4 mg, 3,24 mmol), HATU (1,64 g, 4,32 mmol) và trietylamin (873 mg, 8,64 mmol) được bổ sung vào diclometan (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan/metanol=20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (800 mg, 85%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 437$.

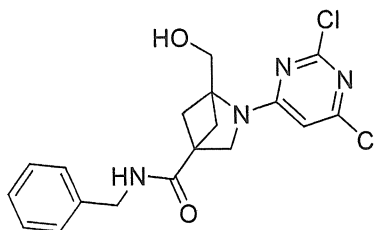
Este tert-butyl của axit 4-(Benzylcarbamoyl)-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit 4-(Benzylcarbamoyl)-1-((benzyloxy)methyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic (800 mg, 1,83 mmol) và Pd/C (10%, 80 mg) được bổ sung vào metanol (10 mL), và dung dịch phản ứng trải qua quá trình hydro hóa ở 60°C dưới áp suất thông thường qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (480 mg).

LC-MS: m/z $[M+H-tBu]^+ = 291$.

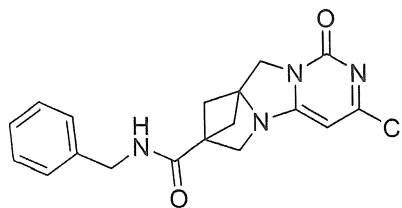
N-Benzyl-2-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-1-(hydroxymethyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carboxamit



Este tert-butyl của axit 4-(Benzylcarbamoyl)-1-(hydroxymethyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-2-carboxylic (480 mg, 1,39 mmol) được bổ sung vào axit clohydric/dioxan (4,0 M, 5 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, 2,4,6-triclopyrimidin (254,5 mg, 1,39 mmol), natri cacbonat rắn (294,7 mg, 2,78 mmol) và axetonitril (10 mL) lần lượt được bổ sung vào căn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (150 mg, hiệu suất hai bước: 27%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 393$.

N-Benzyl-3-clo-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-carboxamit

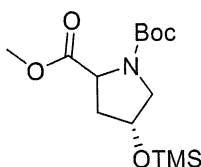


N-Benzyl-2-(2,6-diclopypyrimidin-4-yl)-1-(hydroxymetyl)-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-4-carboxamit (150 mg, 0,38 mmol) được bổ sung vào diclometan (6 mL), thionyl clorua (2 mL) được bổ sung từng giọt trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, kali cacbonat (263,4 mg, 1,91 mmol) và axetonitril (15 mL) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (25 mg, 18%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 357$.

Chất trung gian 75

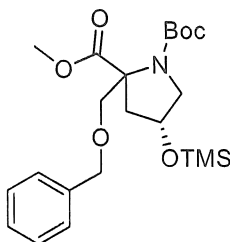
Este metyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)- (4R)-4-((trimetylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylic



Este metyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)- (4R)-4-hydroxypyrolidin-2-dicarboxylic (5 g, 20,39 mmol) và trietylamin (2,88 g, 28,55 mmol) được bổ sung vào diclometan (50 mL). Nhiệt độ được hạ xuống 0°C trong điều kiện bảo vệ argon, trimetylclosilan (2,88 g, 26,51 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào diclometan, và pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (6,34 g, 98%).

LC-MS: m/z $[M+H-tBu]^+ = 262$.

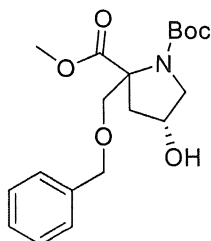
Este metyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)- (4R)-2-((benzyloxy)metyl)-4-((trimetylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylic



Este methyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*R*)-4-((trimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylic (6,5 g, 20,5 mmol) và benzyl clometyl ete (6,4 g, 41 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (100 mL). Trong điều kiện bảo vệ argon, nhiệt độ được hạ xuống 0°C và dung dịch chứa lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 20 mL, 40 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được dập tắt bằng metanol, đổ vào nước, và tách chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,6 g, 40%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 438$.

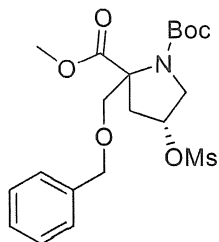
Este methyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*R*)-2-((benzyloxy)methyl)-4-hydroxypyrrrolidin-2-carboxylic



Este methyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*R*)-2-((benzyloxy)methyl)-4-((trimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylic (3 g, 6,86 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit xitric trong metanol (10%, 10 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,3 g, 89%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 366$.

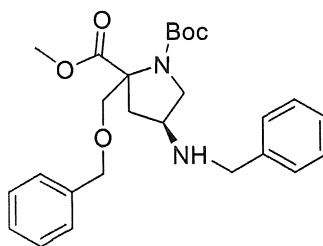
Este methyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*R*)-2-((benzyloxy)methyl)-4-((methylsulfonyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylic



Este metyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*R*)-2-((benzyloxy)metyl)-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (2,3 g, 6,3 mmol) và trietylamin (1,28 g, 12,6 mmol) được bổ sung lần lượt vào diclometan (15 mL). Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C, metansulfonic anhydrit (2,2 g, 10,1 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 mL) và được chảy nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa và tách chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,6 g, 100%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 444$.

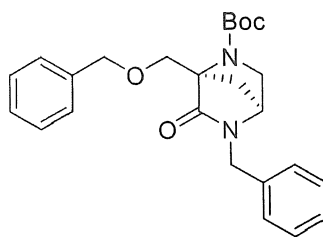
Este metyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*S*)-4-(benzylamino)-2-((benzyloxy)metyl)pyrolidin-2-carboxylic



Este metyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*R*)-2-((benzyloxy)metyl)-4-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-2-carboxylic (2,6 g, 5,87 mmol) được hòa tan trong benzylamin (5 mL) và khuấy ở 85°C qua đêm, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,32 g, 87%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 355$.

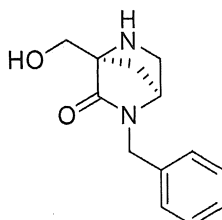
Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-5-Benzyl-1-((benzyloxy)metyl)-6-oxo-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



Este metyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*S*)-4-(benzylamino)-2-((benzyloxy)metyl)pyrolidin-2-carboxylic (519 mg, 114 mmol) và lithi hydroxit (54,8 mg, 2,28 mmol) được bổ sung vào nước (2 mL) và metanol (10 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 2 ngày. Dung dịch phản ứng được cô, HATU (865 mg, 2,28 mmol), triethylamin (460 mg, 4,56 mmol) và N,N-dimetylformamit (35 mL) lần lượt được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào etyl axetat, rửa liên tiếp bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô qua natri sulfat khan. Pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (150 mg, 31%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 323$.

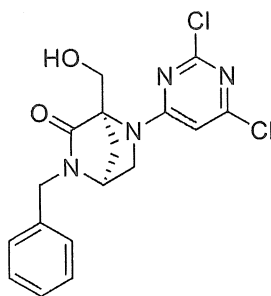
(1*S*,4*R*)-2-Benzyl-4-(hydroxymetyl)-2, 5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-3-on



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-5-Benzyl-1-((benzyloxy)metyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (150 mg, 0,36 mmol) và Pd/C (10%, 20 mg) được bổ sung vào metanol (10 mL), và trải qua quá trình hydro hóa ở 40°C dưới áp suất khí quyển qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc và cô. Cặn được bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 5 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 233$.

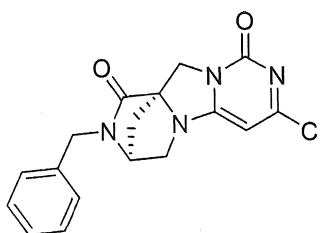
(1*S*,4*R*)-2-Benzyl-5-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-3-on



(1*S*,4*R*)-2-Benzyl-4-(hydroxymethyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-3-on (thô) được hòa tan trong axetonitril (10 mL), làm lạnh đến 0°C. Triethylamin (71 mg, 0,71 mmol) và 2,4,6-triclopyrimidin (98 mg, 0,53 mmol) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 2/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, hiệu suất 30% cho hai bước).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 379$.

(3*S*,11*aR*)-2-Benzyl-7-clo-3,4-dihydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1, 2-*c*]pyrimidin-1,9(2*H*)-dion



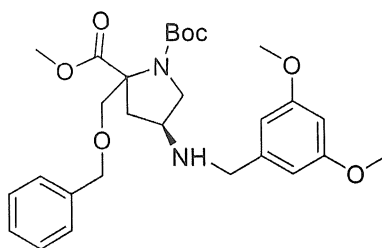
(1*S*,4*R*)-2-Benzyl-5-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymethyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-3-on (40 mg, 0,11 mmol) được bổ sung vào diclometan (5 mL). Sau khi làm lạnh đến 0°C, thionyl clorua (0,5 mL) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và kali cacbonat (45,54 mg, 0,33 mmol) và axetonitril (5 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được hồi lưu và khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 25/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (15 mg, 40%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 343$.

Chất trung gian 76

Este metyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*S*)-2-((benzyloxy)metyl)-4-((3,5-

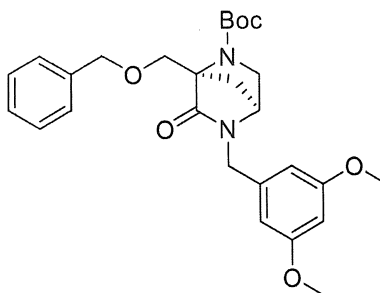
dimethoxybenzyl)amino)pyrrolidin-2-carboxylic



Este methyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*R*)-2-((benzyloxy)methyl)-4-((methylsulfonyl)oxy)pyrrolidin-2-carboxylic (100 g, 0,23 mol) được bổ sung vào 2,4-dimethoxybenzylamin (200 mL), và khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (75,8 g, 64%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 515$.

Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)methyl)-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-6-oxo-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

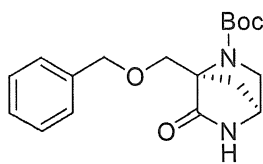


Este methyl của axit 1-(tert-Butoxycarbonyl)-(4*S*)-2-((benzyloxy)methyl)-4-((3,5-dimethoxybenzyl)amino)pyrrolidin-2-carboxylic (75,8 g, 0,148 mol) và natri hydroxit (17,76 g, 0,444 mol) được bổ sung vào dung môi hỗn hợp chứa nước (28 mL) và metanol (280 mL), và khuấy ở 40°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô đến khô, HATU (112,26 g, 0,296 mol), triethylamin (59,8 g, 0,592 mol) và N,N-dimetylformamit (90 mL) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (23 g, 32%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 383$.

Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)methyl)-6-oxo-2,5-

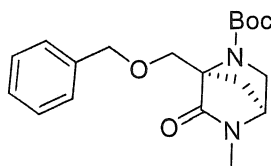
diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((benzyloxy)methyl)-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (21 g, 0,044 mol) và DDQ (29,63 g, 0,13 mol) được bổ sung vào diclometan (100 mL) và nước (5 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước và tách chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,6 g, 38%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 233$.

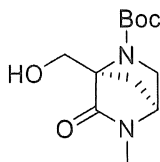
Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)methyl)-5-methyl-6-oxo-2, 5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)methyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (1,8 g, 5,42 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (20 mL), và làm lạnh đến 0°C trong điều kiện bảo vệ argon. Trong khi khuấy, natri hydrua (325 mg, 8,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Iodometan (1,15 g, 8,12 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước và được tách chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (diclometan/metanol = 15/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (800 mg, 43%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 247$.

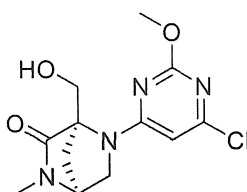
Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-(Hydroxymethyl)-5-methyl-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)metyl)-5-metyl-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (800 mg, 2,3 mmol) và Pd/C (10%, 80 mg) được bổ sung vào metanol (8 mL), và dung dịch phản ứng trải qua quá trình hydro hóa ở 60°C dưới áp suất khí quyển qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô thành hợp chất thô nêu ở tiêu đề (700 mg).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 257$.

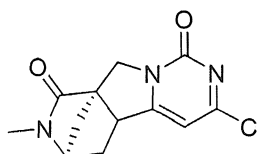
(1*S*,4*R*)-5-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-3-on



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-(hydroxymetyl)-5-metyl-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (700 mg, 2,7 mmol) được bổ sung vào axit trifloaxetic (5 mL) và diclometan (5 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, 4,6-diclo-2-metoxypyrimidin (489,4 mg, 2,7 mmol), natri cacbonat rắn (1,43 g, 13,5 mmol) và axetonitril (15 mL) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 2/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (520 mg, hiệu suất 75% qua hai bước).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 299$.

(3*R*,10*aR*)-6-clo-2-metyl-2,3,4,4a-tetrahydro-10H-3,10a-metanopyrido[4',3':3,4]pyrolo[1,2-*c*]pyrimidin-1, 8-dion

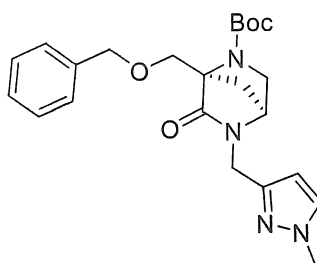


(1*S*,4*R*)-5-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2-metyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-3-on (420 mg, 1,4 mmol) được bổ sung vào diclometan (7 mL), và thionyl clorua (836 mg, 7,0 mmol) được chảy nhỏ giọt từ từ vào hệ, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, cặn được bổ sung vào dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa, tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (220 mg, 59%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 267$.

Chất trung gian 77

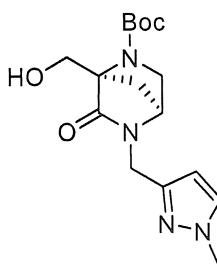
Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)metyl)-5-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)metyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (1 g, 3 mmol) và 3-(clometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (600 mg, 4,5 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (20 mL). Natri hydrua (200 mg, 4,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (800 mg, 62%).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 327$.

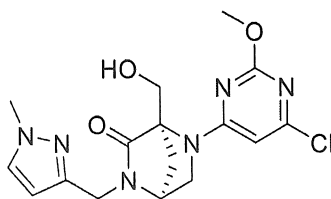
Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-(Hydroxymetyl)-5-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)metyl)-5-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (800 mg, 1,88 mmol) và Pd/C (10%, 180 mg) được bổ sung vào metanol (15 mL), dung dịch phản ứng trải qua quá trình hydro hóa ở 60°C dưới áp suất khí quyển qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (600 mg).

LC-MS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 237$.

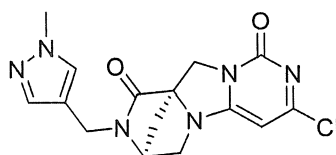
(1*S*,4*R*)-5-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-3-on



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-(Hydroxymetyl)-5-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (300 mg, 1,88 mmol) được bổ sung vào axit clohydric/etyl axetat (4,0 M, 6 mL) và etyl axetat (5 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, 4,6-diclo-2-metoxypyrimidin (159,3 mg, 0,89 mmol), natri cacbonat rắn (471,7 mg, 4,45 mmol) và axetonitril (15 mL) lần lượt được bổ sung vào căn, và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (220 mg, hiệu suất hai bước: 65%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 379$.

(3*R*,10*aR*)-6-clo-2-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-2,3,4,4a-tetrahydro-10*H*-3,10a-metanopyrazino [4',3':3,4]pyrolo[1,2-*c*]pyrimidin-1,8-dion



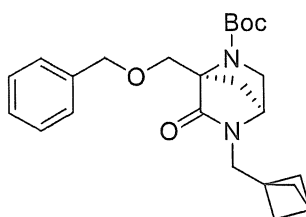
(1*S*,4*R*)-5-(6-clo-2-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-3-on (220 mg, 1,4 mmol) được bổ sung vào diclometan (10 mL), và metansulfonyl clorua (99,65 mg, 0,87 mmol) được

chảy nhỏ giọt từ từ vào hệ, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, cặn được bổ sung vào dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa, tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (120 mg, 60%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 347$.

Chất trung gian 78

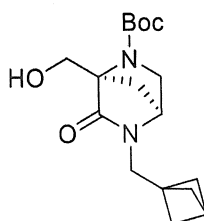
Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)metyl)-5-(bixyclo[1.1.1]pent-1-ylmetyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)metyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (1 g, 3 mmol) và 1-(clometyl)bixyclo[1.1.1]pentan (1,05 g, 9,0 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (20 mL). Trong khi khuấy, natri hydrua (600 mg, 15 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 ngày trong bể thiếu không khí. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước và tách chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 5/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (780 mg, 63%).

LC-MS: m/z $[M+H -Boc]^+ = 313$.

Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-5-(bixyclo[1.1.1]pent-1-ylmetyl)-1-(hydroxymetyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

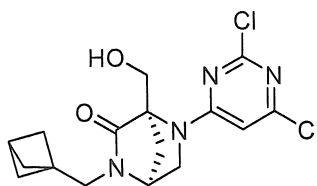


Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-1-((benzyloxy)metyl)-5-(bixyclo[1.1.1]pent-1-ylmetyl)-6-oxo-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (780 mg, 1,9 mmol) và

Pd/C (10%, 200 mg) được bổ sung vào metanol (20 mL), và dung dịch phản ứng được hydro hóa (70°C, 0,5 MPa) qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (430 mg).

LC-MS: m/z $[M+H-tBu]^+ = 267$.

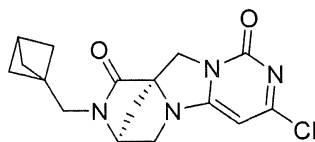
(1*S*,4*R*)-2-(bicyclo[1.1.1]pent-1-ylmetyl)-5-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-3-on



Este tert-butyl của axit (1*R*,4*S*)-5-(bicyclo[1.1.1]pent-1-ylmetyl)-1-(hydroxymetyl)-6-oxo-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (480 mg, 1,88 mmol) được bổ sung vào axit clohydric/dioxan (4,0 M, 5 mL) và diclometan (5 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, 2,4,6-triclopyrimidin (372,2 mg, 1,44 mmol), natri cacbonat rắn (458 mg, 4,32 mmol) và axetonitril (15 mL) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (175 mg, hiệu suất hai bước: 33%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 369$.

(3*S*,11*aR*)-2-(Bicyclo[1.1.1]pent-1-ylmetyl)-7-clo-3,4-dihydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-1,9(2*H*)-dion



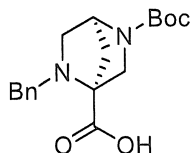
(1*S*,4*R*)-2-(bicyclo[1.1.1]pentyl-1-ylmetyl)-5-(2,6-diclopyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (50 mg, 1,4 mmol) được bổ sung vào diclometan (6 mL), và thionyl clorua (2 mL) được bổ sung từng giọt trong khi khuấy, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, natri cacbonat (43,2 mg, 0,41 mmol) và axetonitril (10 ml) lần lượt được bổ sung vào cạn, và hỗn hợp được hồi lưu và khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng

diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (42 mg, 93%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 333$.

Chất trung gian 79

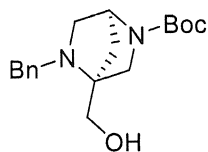
Axit (1*S*,4*S*)-2-Benzyl-5-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*S*,4*S*)-5-Benzyl-4-xyano-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (6,3 g, 20 mmol, *Synthesis*, 2015, 1123 - 1130), dung dịch natri hydroxit trong nước (1,0 M, 50 mL) và natri hydroxit rắn (8,3 g, 207 mmol) được bổ sung vào metanol (150 mL), và khuấy ở 100°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô để loại bỏ metanol, và cặn được điều chỉnh đến độ pH=3,8~4,4 bằng axit clohydric trong nước (1,0 M), tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5,4 g, 81%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 333$.

Este tert-butyl của axit (1*S*,4*S*)-5-Benzyl-4-(hydroxymetyl)-2, 5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic

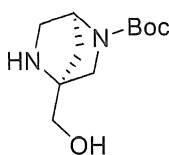


Axit (1*S*,4*S*)-2-Benzyl-5-(tert-butoxycarbonyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic (3,0 g, 9 mmol) và dung dịch chứa phức boran-dimetyl sulfua trong tetrahydrofuran (2,0 M, 9 mL, 18 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (30 mL), và khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng metanol, cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,0 g, 70%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 319$.

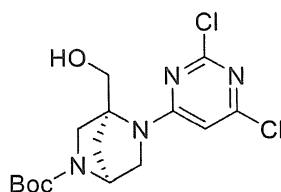
Este tert-butyl của axit (1*S*,4*S*)-4-(Hydroxymetyl)-2, 5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-

carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*S*,4*S*)-5-Benzyl-4-(hydroxymetyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (1,7 g 5,3 mmol) và Pd/C (10%, 100 mg) được bổ sung vào metanol (17 mL), và được hydro hóa ở nhiệt độ phòng dưới áp suất khí quyển qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc qua celit, và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề (1,4 g, 115%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

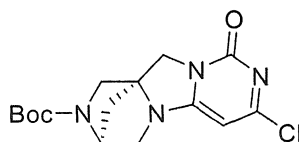
Este tert-butyl của axit (1*S*,4*S*)-5-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic



Este tert-butyl của axit (1*S*,4*S*)-4-(Hydroxymetyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (1,4 g, 6,1 mmol), natri cacbonat rắn (1,3 g, 12 mmol) và 2,4,6-triclopyrimidin (1,5 g, 8,0 mmol) được bổ sung vào axetonitril (14 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,3 g, 56%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 374$.

Este tert-butyl của axit (3*S*,11*aR*)-7-clo-9-oxo-3,4-dihydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-2(1*H*)-carboxylic (1*H*)-carboxylic



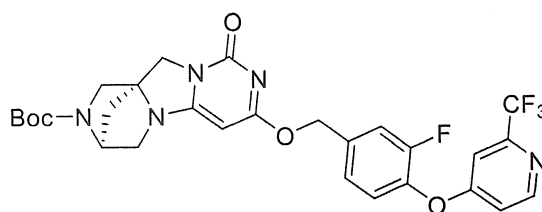
Este tert-butyl của axit (1*S*,4*S*)-5-(2,6-Diclopyrimidin-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic (1,3 g, 3,5 mmol) và trietylamin (700 mg,

7,0 mmol) được bổ sung vào diclometan (13 mL), làm lạnh đến 0°C, sau đó được bổ sung metansulfonic anhydrit (900 mg, 5,2 mmol), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, cạn và kali cacbonat rắn (970 mg, 7,0 mmol) được bổ sung vào axetonitril (13 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng diclometan, và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,1 g, 97%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 339$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,59 (br. s, 1H), 4,45 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,99 (br. s, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 3H), 3,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,86 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,49 (br. s, 9H).

Este tert-butyl của axit (3*S*,11*aR*)-7-(((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-9-oxo-3,4-dihydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-2(1*H*)-carboxylic



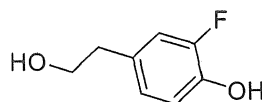
Este tert-butyl của axit (3*S*,11*aR*)-7-clo-9-oxo-3,4-dihydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-2(1*H*)-carboxylic (1,1 g, 3,4 mmol), (3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)metanol (1,2 g, 4,4 mmol) và xesi cacbonat rắn (3,3 g, 10 mmol) được bổ sung vào toluen (11 mL), và khuấy ở 120°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần lọc được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,3 g, 65%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 590$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,43 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 4H), 3,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,71 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,49 (br. s, 9H).

Chất trung gian 80

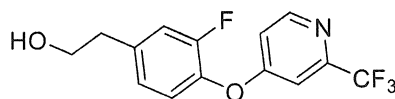
2-flo-4-(2-hydroxyetyl)phenol



Axit 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)axetic (2 g, 11,6 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (10 mL), phức boran-dimetyl sulfua (3,5 mL, 34,8 mmol) được bổ sung trong khi khuấy, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô và pha loãng với nước, tách chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề (2,2 g, 120%).

LCMS: m/z $[M+H]^+ = 157$.

2-(3-fluoro-4-(((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)etan-1-ol

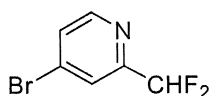


2-fluoro-4-(2-hydroxyetyl)phenol (2,1 g, 13,29 mmol), 4-clo-2-(triflometyl)pyridin (2,35 g, 13,29 mmol) và kali cacbonat (3,67 g, 26,58 mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (20 mL) và khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tách bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,63 g, 40,6%).

LCMS: m/z $[M+H]^+ = 302$.

Chất trung gian 81

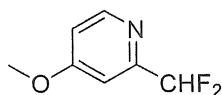
4-Bromo-2-(diflometyl)pyridin



4-Bromopyridylaldehyt (10 g, 53,76 mmol) được bổ sung vào diclometan (100 mL), và nhiệt độ được hạ xuống 0°C. Trong khi khuấy, diethylaminosulfur triflorua (17,3 g, 107,52 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được chảy nhỏ giọt từ từ vào nước, tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề, mà trực tiếp được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 208$.

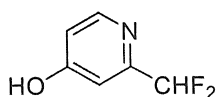
2-(Diflometyl)-4-metoxypyridin



4-Bromo-2-(difluoromethyl)pyridin (11,18 g, 53,76 mmol), natri metoxit (5,81 g, 107,52 mmol) được bổ sung vào metanol (100 mL), và khuấy ở 90°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước (300 mL), và tách chiết bằng ethyl axetat. Pha hữu cơ được cô để thu hợp chất thô nêu ở tiêu đề, mà trực tiếp được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 160$.

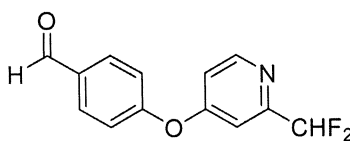
2-(Difluoromethyl)pyridin-4-ol



2-(Difluoromethyl)-4-metoxypyridin (9,54 g, 59,95 mmol) được bổ sung vào axit bromhydric (dung dịch 40% trong nước, 58 mL), và khuấy ở 90°C trong 2 ngày. Dung dịch phản ứng được cô, cặn được pha loãng với nước, natri bicacbonat rắn được bổ sung trong khi khuấy cho đến khi không có bong bóng được sinh ra trong hệ; sau khi tách chiết bằng ethyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (ete dầu mỏ/ethyl axetat=10/1~1/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,5 g, tổng hiệu suất 26% qua ba bước).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 146$.

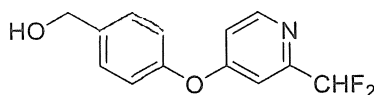
4-((2-(Difluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzaldehyt



4-flobenzaldehyt (200 mg, 1,6 mmol), 2-(difluoromethyl)pyridin-4-ol (289 mg, 1,8 mmol) và kali cacbonat rắn (441 mg, 3,2 mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (5 mL), khuấy ở 100°C qua đêm, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (180 mg, 45%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 250$.

(4-((2-(Difluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)metanol



4-((2-(Diflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzaldehyt (180 mg, 0,7 mmol) được bổ sung vào etanol tuyệt đối (5 mL), và natri borohydrua (41 mg, 1 mmol) được bổ sung trong khi khuấy, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100 mg, 62%).

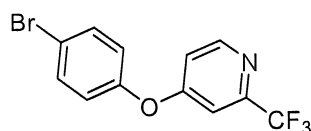
LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 252$.

Xem bảng dưới đây, các chất trung gian sau đây được điều chế tham khảo đến phương pháp điều chế chất trung gian 81, ngoại trừ nguyên liệu ban đầu được mô tả trong cột “nguyên liệu ban đầu” được sử dụng thay cho nguyên liệu ban đầu tương ứng.

Chất trung gian số	Tên chất trung gian	Công thức cấu tạo	Phổ: ^1H NMR (400 MHz) hoặc LC-MS(m/z $[M+H]^+$)	Nguyên liệu ban đầu
82	(4-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflophenyl)metanol		$CDCl_3$: δ 8,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,75 - 6,45 (m, 1H), 4,74 (s, 2H)	3,4,5-triflobenzaldehyt; 4-bromopyridylaldehyt
83	(4-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)oxy)-3-flophenyl)metanol		270	3,4-diflulorobenzaldehyt; 4-bromopyridylaldehyt

Chất trung gian 84:

4-(4-Bromophenoxy)-2-(triflometyl)pyridin

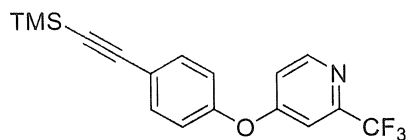


4-Bromophenol (9,4 g, 54,53 mmol), 4-clo-2-(triflometyl)pyridin (9 g, 49,58 mmol) và kali cacbonat (13,7 g, 99,16 mmol) được bổ sung vào N,N-dimetyl axetamit (100 mL), khuấy ở 120°C trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được đổ vào nước, tách chiết

bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,3 g, 25%).

LCMS: m/z $[M+H]^+ = 318$.

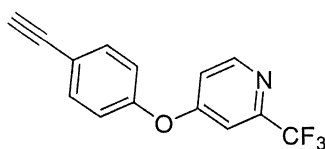
2-(Triflometyl)-4-(4-((trimetylsilyl)etynyl)phenoxy)pyridin



4-(4-Bromophenoxy)-2-(triflometyl)pyridin (4,3 g, 13,52 mmol), etynyltrimetylsilan (3,32 g, 33,8 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (1,56 g, 1,352 mmol) và đồng (I) iotua (275 mg, 1,352 mmol) được bổ sung vào dung môi hỗn hợp chứa diisopropyletylamin (15 mL) và toluen (30 mL). Dung dịch phản ứng được lọc, phân lọc được đổ vào nước, tách chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat = 100/1~20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,5 g, 33%).

LCMS: m/z $[M+H]^+ = 336$.

4-(4-Etynylphenoxy)-2-(triflometyl)pyridin

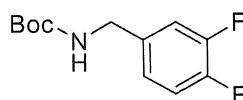


2-(Triflometyl)-4-(4-((trimetylsilyl)etynyl)phenoxy)pyridin (1 g, 2,98 mmol) và kali cacbonat (822,9 mg, 5,96 mmol) được bổ sung vào metanol (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng nước, tách chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (750 mg, 96%).

LCMS: m/z $[M+H]^+ = 264$.

Chất trung gian 85:

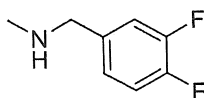
Este tert-butyl của axit (3,4-Diflobenzyl)carbamic



(3,4-Diflophenyl)metanamin (1,0 g, 6,99 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (2,3 g, 10,5 mmol) và trietylamin (1,4 g, 14,0 mmol) được bổ sung vào diclometan (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,6 g, 94%).

LCMS: m/z $[M+H-Boc]^+ = 144$.

1-(3,4-Diflophenyl)-N-metyl-metylamin



Este tert-butyl của axit (3,4-Diflobenzyl)carbamic (300 mg, 1,2 mmol) và lithi nhôm tetrahydrua (47 mg, 1,2 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (3 mL), nhiệt độ được tăng lên để hồi lưu và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng natri sulfat decahydrat, được lọc, và phần lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (170 mg, 88%).

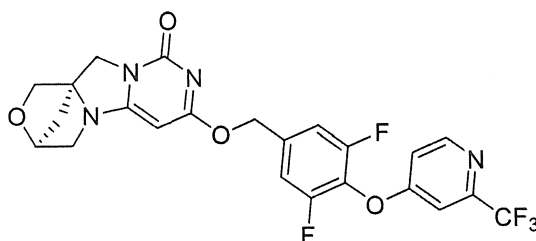
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (br. s, 1H), 4,15 (br. s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Phương pháp A

(3*S*,11*aR*)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6'-,1':2,3]imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-9-on



(3,5-Diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)metanol (51 mg, 0,167 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (4 mL), lithi hexametyldisilazit (0,167 mL, dung dịch 1,0 M trong tetrahydrofuran, 0,167 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. (3*S*,11*aR*)-7-clo-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-

metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on (20 mg, 0,083 mmol) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 16 giờ, bổ sung metanol để dập tắt phản ứng, và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (10,7 mg, 25%).

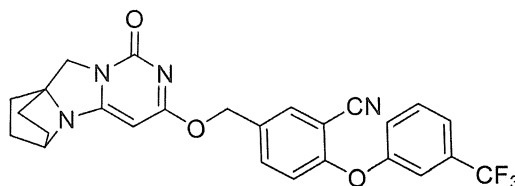
LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 509$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,65 (br. s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,30 (br. s, 1H), 5,34 (br. s, 2H), 5,31 (br. s, 1H), 4,68 (br. s, 1H), 4,29 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,99 - 3,76 (m, 3H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 1,90 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 2

Phương pháp B

5-(((1-Oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)metyl)-2-(3-(triflometyl)phenoxy)benzonitril



5-(Hydroxymetyl)-2-(3-(triflometyl)phenoxy)benzonitril (233 mg, 0,80 mmol) được hòa tan trong axetonitril (12 mL), làm lạnh đến 0°C, và natri hydrua (42 mg, 1,06 mmol, 60%) và 3-clo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on (125 mg, 0,53 mmol) được bổ sung, và khuấy trong 0,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và tách chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa và làm khô qua natri sulfat khan. Pha hữu cơ được cô và tách bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 25/1) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (128 mg, 49%).

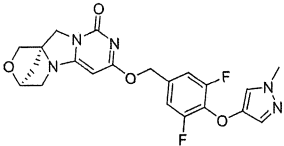
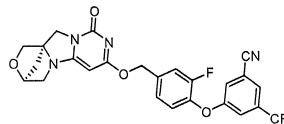
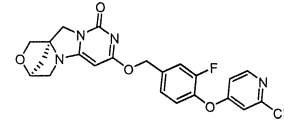
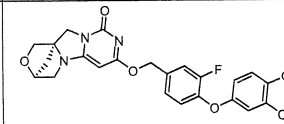
LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 495$.

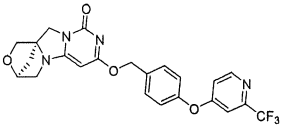
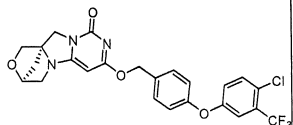
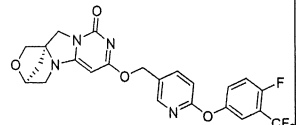
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,79 - 7,40 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,27 (br. s, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,81 - 1,55 (m, 6H).

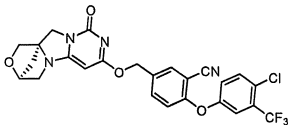
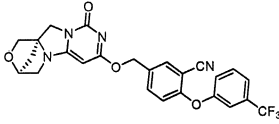
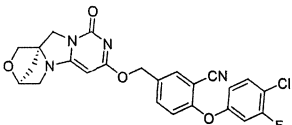
Ví dụ 4 đến ví dụ 168 được liệt kê trong bảng dưới đây được điều chế bằng các bước tương tự với các bước được mô tả trong ví dụ 1 và ví dụ 2, bắt đầu từ các chất trung gian tương ứng:

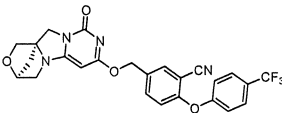
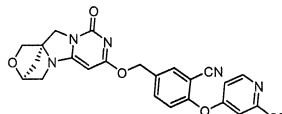
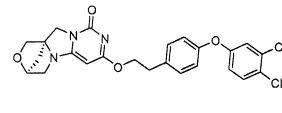
Ví dụ #	Tên	Cấu trúc	Phương pháp sử dụng	<i>m/z</i>	¹ H NMR (400 MHz)
4	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	542	CDCl ₃ : δ7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,30 (br. s, 1 <i>H</i>), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 <i>H</i>), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 <i>H</i>), 5,50 - 5,29 (m, 2 <i>H</i>), 5,12 (s, 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s, 1 <i>H</i>), 4,47 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,09 - 3,86 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,25 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 <i>H</i>), 1,75 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1 <i>H</i>)
5	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflometoxy)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	525	CDCl ₃ : δ8,21 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 6,82 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 <i>H</i>), 6,50 (s, 1 <i>H</i>), 5,34 - 5,51 (m, 2 <i>H</i>), 5,12 (s, 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s, 1 <i>H</i>), 4,48 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,08 - 3,89 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,26 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 1,75 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>)
6	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	475	CDCl ₃ : δ8,28 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 <i>H</i>), 6,85 (br. s, 2 <i>H</i>), 5,42 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 <i>H</i>), 5,13 (br. s, 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s, 1 <i>H</i>), 4,47 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,09 - 3,89 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,26 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz,

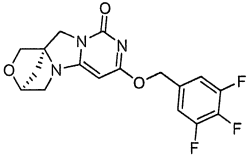
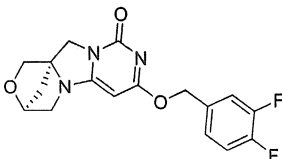
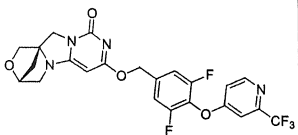
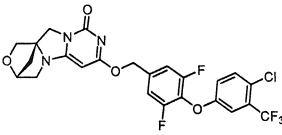
					1H), 2,05 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
7	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	510	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 9,28 - 8,70 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,32 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,29 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,03 - 3,73 (m, 3H), 3,57 (br. s, 1H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 1,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H)
8	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((5-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	509	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,76 (s, 2H), 7,92 (br. s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,38 - 5,24 (m, 3H), 4,68 (br. s., 1H), 4,28 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,97 - 3,80 (m, 3H), 3,39 (br. s., 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 2H)
9	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((3,5-diflo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	509	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,66 (br. s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,37 - 5,25 (m, 3H), 4,67 (br. s, 1H), 4,27 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,96 - 3,77 (m, 3H), 3,36 (br. s, 1H), 3,25 (br. s, 1H), 1,89 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,77 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
10	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-metylpyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-		B	455	CDCl ₃ : δ 8,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 5,48 - 5,36 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 3H), 3,59 (d, $J =$

	on				10,3 Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,05 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
11	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	444	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,60 (s, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 3H), 5,27 (br. s, 3H), 4,68 (br. s, 1H), 4,27 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,98 - 3,79 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,39 (br. s, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 2H)
12	3-(2-flo-4-((((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)metyl)phen oxy)-5-(triflometyl)benzo nitril		B	515	CDCl ₃ : δ 7,61 (br. s, 1H), 7,45 (br. s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,44 (br. s, 2H), 5,12 (br. s, 1H), 4,74 (br. s, 1H), 4,47 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 3H), 3,58 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,75 - 1,73 (m, 1H)
13	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridi n-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	491	CDCl ₃ : δ 8,58 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,28 (br. s, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 2,0, 5,4$ Hz, 1H), 5,52 - 5,39 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,48 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 3H), 3,59 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,74 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
14	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4-(4-clo-3-(triflometyl)pheno		B	524	CDCl ₃ : δ 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H),

	xy)-3-flobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on				7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 2H), 5,48 - 5,34 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,74 (br. s, 1H), 4,46 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 3H), 3,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,73 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
15	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	473	CDCl ₃ : δ 8,56 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,24 (br. s., 1 H), 7,17 - 6,92 (m, 3 H), 5,44 (br. s., 2H), 5,10 (s, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,47 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,07 - 3,86 (m, 3H), 3,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,73 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
16	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	506	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 7,28 (br. s., 1H), 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,35 - 5,20 (m, 3H), 4,67 (br. s., 1H), 4,28 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,28 (br. s., 1H), 1,88 (br. s., 1H), 1,78 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H)
17	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((6-(4-flo-3-(triflometyl)phenoxy)pyridin-3-yl)metoxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1		B	491	CDCl ₃ : δ 8,18 (br. s., 1H), 7,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,51 - 5,24 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,78 - 4,77 (m, 1H), 4,73 (br. s., 1H),

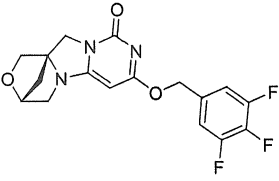
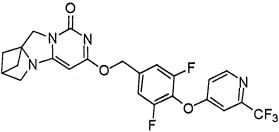
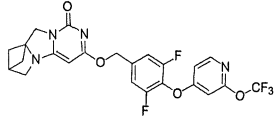
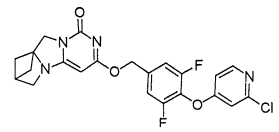
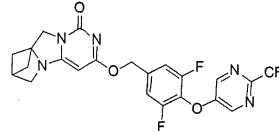
	-c][1,4]oxazin-9-on				4,45 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,09 - 3,82 (m, 3H), 3,56 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,72 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
18	5-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)-2-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitril		A	531	DMSO- d_6 : δ 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (br. s., 2H), 7,50 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,67 (br. s., 1H), 4,27 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
19	5-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitril		B	497	CDCl ₃ : δ 7,74 (br. s., 1H), 7,64 - 7,44 (m, 3H), 7,34 (br. s., 1H), 7,27 (br. s., 1H), 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,52 - 5,31 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 4,46 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,11 - 3,86 (m, 3H), 3,58 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
20	2-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-5-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)benzonitril		B	481	DMSO- d_6 : δ 7,96 (br. s., 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,35 - 5,20 (m, 3H), 4,67 (br. s., 1H), 4,27 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 3H), 3,40

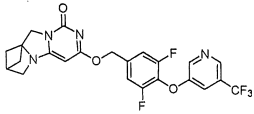
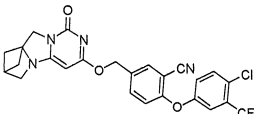
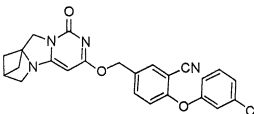
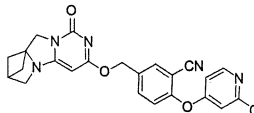
					(br. s., 1H), 3,28 (br. s., 1H), 1,89 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
21	5-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitril		B	497	DMSO- <i>d</i> ₆ : 87,99 (br. s., 1H), 7,89 - 7,70 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,40 - 5,19 (m, 3H), 4,68 (br. s., 1H), 4,28 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 3,26 (br. s., 1H), 1,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
22	5-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)-2-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzonitril		B	498	CDCl ₃ : 88,66 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,76 (br. s., 1H), 4,48 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,89 - 4,07 (m, 3H), 3,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,76 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
23	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		A	520	DMSO- <i>d</i> ₆ : 87,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (br. s., 1H), 7,06 (br. s., 2H), 5,14 (br. s., 1H), 4,65 (br. s., 1H), 4,39 (br. s., 2H), 4,26 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 15,7$ Hz, 3H), 3,25 (br. s., 2H), 2,97 (br. s., 2H), 1,87 (br. s., 1H), 1,80 - 1,65 (m, 1H)

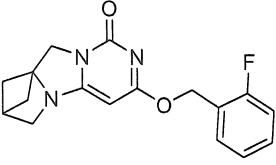
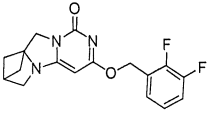
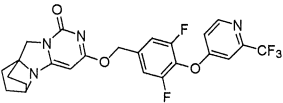
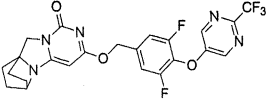
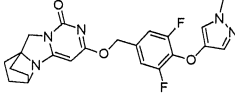
24	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,4,5-triflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		A	366	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,37 (br. s., 2 <i>H</i>), 5,28 (br. s., 1 <i>H</i>), 5,25 (br. s., 2 <i>H</i>), 4,67 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,27 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1 <i>H</i>), 3,98 - 3,73 (m, 3 <i>H</i>), 3,29 - 3,15 (m, 2 <i>H</i>), 1,88 (br. s., 1 <i>H</i>), 1,79 (br. s., 1 <i>H</i>)
25	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,4-triflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		A	348	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,58 - 7,35 (m, 2 <i>H</i>), 7,27 (br. s., 1 <i>H</i>), 5,25 (br. s., 3 <i>H</i>), 4,67 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,27 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,00 - 3,71 (m, 3 <i>H</i>), 3,33 - 3,12 (m, 2 <i>H</i>), 1,89 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 1,78 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1 <i>H</i>)
26	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		A	509	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,68 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,67 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,45 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2 <i>H</i>), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1 <i>H</i>), 5,34 (s, 2 <i>H</i>), 5,32 (s, 1 <i>H</i>), 4,68 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,29 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,06 - 3,77 (m, 3 <i>H</i>), 3,40 - 3,35 (m, 1 <i>H</i>), 3,27 (br. s., 1 <i>H</i>), 1,93 - 1,72 (m, 2 <i>H</i>)
27	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-((4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	542	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,52 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 <i>H</i>), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 <i>H</i>), 5,38 - 5,26 (m, 3 <i>H</i>), 4,68 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,28 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 3,98 - 3,75 (m, 3 <i>H</i>), 3,41 (br. s., 1 <i>H</i>), 3,27 (br. s., 1 <i>H</i>), 1,90 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 1,79 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>)

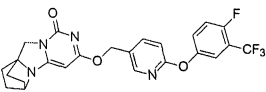
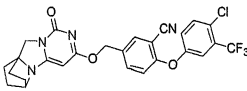
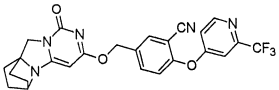
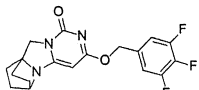
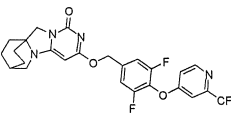
28	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-((4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	475	CDCl ₃ : δ8,27 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 <i>H</i>), 6,85 (br. s., 2 <i>H</i>), 5,42 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2 <i>H</i>), 5,12 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,47 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,02 - 3,90 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 3,25 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 1,75 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>)
29	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-((3,5-diflo-4-((5-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	509	CDCl ₃ : δ8,78 - 8,44 (m, 2 <i>H</i>), 7,42 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 5,52 - 5,35 (m, 2 <i>H</i>), 5,12 (s, 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,47 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,08 - 3,90 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,25 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 1,75 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1 <i>H</i>)
30	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-((3,5-diflo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	509	CDCl ₃ : δ8,49 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 <i>H</i>), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 5,50 - 5,33 (m, 2 <i>H</i>), 5,12 (s, 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,47 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1 <i>H</i>), 4,07 - 3,89 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,25 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 1,75 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1 <i>H</i>)
31	3-(2-flo-4-((((((3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-7-		B	515	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,11 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,86 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,72 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,50 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,39 - 7,30 (m, 2 <i>H</i>), 5,39 - 5,17 (m, 3 <i>H</i>), 4,68 (br. s., 1 <i>H</i>),

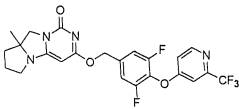
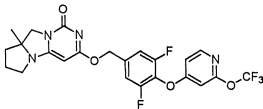
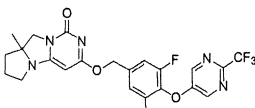
	yl)oxy)methyl)phenoxy)-5-(trifluoromethyl)benzonitril				4,28 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,04 - 3,71 (m, 3H), 3,37 (br. s., 1H), 3,29 (br. s., 1H), 1,90 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
32	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-((6-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)pyridin-3-yl)methoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-one		B	491	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,20 (br. s., 1H), 7,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,29 - 5,18 (m, 3H), 4,66 (br. s., 1H), 4,27 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 3H), 3,39 (br. s., 1H), 3,27 (br. s., 1H), 1,91 - 1,75 (m, 2H)
33	5-((((((3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitril		B	497	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,97 (br. s., 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,56 (br. s., 1H), 7,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,45 - 5,15 (m, 3H), 4,67 (br. s., 1H), 4,28 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,96 - 3,77 (m, 3H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 1,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
34	5-((((((3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitril		B	497	CDCl ₃ : δ 7,83 - 7,51 (m, 4H), 7,16 (br. s., 2H), 6,97 (br. s., 1H), 5,41 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 5,09 (br. s., 1H), 4,75 (br. s., 1H), 4,47 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,12 - 3,89 (m, 3H), 3,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H)

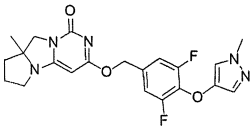
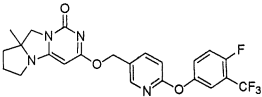
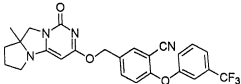
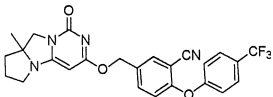
35	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-((3,4,5-triflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		A	366	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,67 (br. s., 1H), 4,27 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,95 - 3,78 (m, 3H), 3,39 - 3,37 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 2H)
36	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	493	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,69 (br. s., 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,45 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,31 (br. s., 1H), 5,33 (br. s., 3H), 3,87 (br. s., 2H), 2,95 (br. s., 1H), 2,05 (br. s., 2H), 1,58 (br. s., 2H), 1,23 (br. s., 2H)
37	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometoxy)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	509	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 5,30 (br. s., 3H), 3,84 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,91 (br. s., 1H), 2,02 (br. s., 2H), 1,55 (br. s., 2H)
38	3-((4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	459	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,60 - 8,40 (m, 1H), 7,41 (br. s., 2H), 7,24 (br. s., 1H), 7,08 (br. s., 1H), 5,32 (br. s., 3H), 3,87 (br. s., 2H), 3,30 (br. s., 2H), 2,94 (br. s., 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,58 (br. s., 2H)
39	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	494	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,92 (s, 2H), 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,34 - 5,27 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,31 (br. s., 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,02 (br. s., 2H), 1,55 (br. s., 2H)

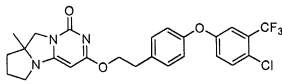
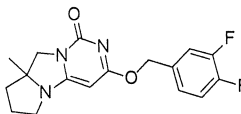
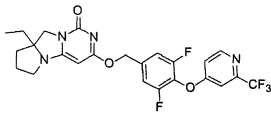
40	3-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	493	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,72 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,90 (br. s., 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 5,30 (br. s., 3H), 3,85 (br. s., 2H), 3,15 (br. s., 2H), 2,93 (br. s., 1H), 2,02 (br. s., 2H), 1,56 (br. s., 2H)
41	2-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-5-((((1-oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)benz)onitril		B	515	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,95 (br. s., 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,26 (br. s., 3H), 3,84 (s, 2H), 3,29 (br. s., 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,02 (br. s., 2H), 1,55 (br. s., 2H)
42	5-((((1-oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benz)onitril		B	481	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,95 (s, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,55 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H)
43	5-((((1-oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)-2-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benz)onitril		B	482	CDCl ₃ : δ8,65 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,04 (br. s., 1H), 2,08 (br. s., 2H), 1,70 (dd, <i>J</i> = 1,5, 4,9 Hz, 2H)

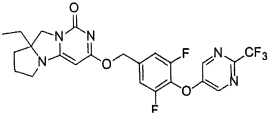
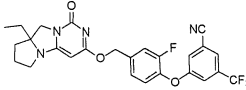
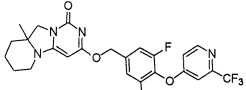
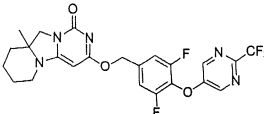
44	3-((2-flobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	314	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,47 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,57 - 1,52 (m, 2H)
45	3-((2,3-diflobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	332	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,41 (q, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,29 (br. s., 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,56 (br. s., 2H)
46	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	507	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,68 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,30 (br. s., 1H), 5,49 (s, 1H), 5,32 (br. s., 2H), 4,30 (br. s., 1H), 3,89 (br. s., 2H), 1,94 (br. s., 2H), 1,88-1,38 (m, 6H)
47	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	508	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,96 (br. s., 2H), 7,45 (br. s., 2H), 5,48 (br. s., 1H), 5,31 (br. s., 2H), 4,30 (br. s., 1H), 3,89 (br. s., 2H), 1,93 (br. s., 2H), 1,89-1,23 (m, 6H)
48	3-((3,5-diflo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	442	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,59 (s, 1H), 7,41 - 7,11 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 5,25 (br. s., 2H), 4,28 (br. s., 1H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,92 (br. s., 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 4H), 1,64 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 2H)

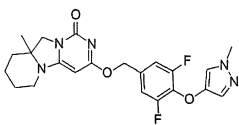
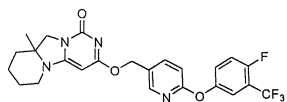
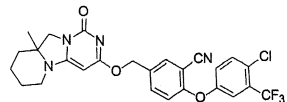
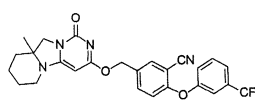
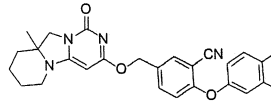
49	3-((6-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)pyridin-3-yl)methoxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-ethanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	489	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,20 (br. s., 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,42 (m, 3H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,24 (br. s., 2H), 4,26 (br. s., 1H), 3,87 (br. s., 2H), 1,92 (br. s., 2H), 1,82 - 1,67 (m, 4H), 1,64 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 2H)
50	5-(((1-oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-ethanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)methoxy)methyl)-2-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitrile		B	529	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,97 (br. s., 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,27 (br. s., 1H), 3,88 (s, 2H), 1,92 (br. s., 2H), 1,83 - 1,67 (m, 4H), 1,64 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H)
51	5-((((1-oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-ethanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)methoxy)methyl)-2-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)methoxy)benzonitrile		B	496	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,72 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,29 (br. s., 1H), 3,89 (s, 2H), 1,93 (br. s., 2H), 1,80 - 1,58 (m, 6H)
52	3-((3,4,5-trifluorobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-ethanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	364	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,39 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 5,46 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 5,22 (br. s., 2H), 4,28 (br. s., 1H), 3,87 (br. s., 2H), 1,93 (br. s., 2H), 1,73 (br. s., 4H), 1,65 (br. s., 2H)
53	3-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)methoxy)benzyl)oxy)		B	521	CDCl ₃ : δ8,61 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,99

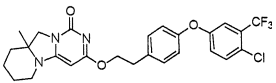
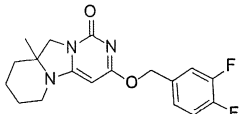
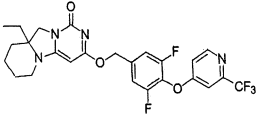
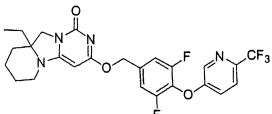
	)-6,7,8,9-tetrahydro-1H,10H-7,9a-etanopyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				(br. s., 1H), 5,43 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,37 (br. s., 2H), 2,15 - 1,73 (m, 9H)
54	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-8a-methyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	495	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,68 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,30 (br. s., 1H), 5,43 - 5,25 (m, 3H), 4,03 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 1,98 (br. s., 2H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H)
55	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometoxy)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-8a-methyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	511	CDCl ₃ : δ8,21 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 6,82 (br. s., 1H), 6,50 (br. s., 1H), 5,41 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 5,13 (br. s., 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 1H), 3,53 - 3,23 (m, 2H), 2,12 (br. s., 2H), 1,94 (br. s., 1H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,39 (br. s., 3H)
56	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)oxy)benzyl)oxy)-8a-methyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	496	CDCl ₃ : δ8,56 (br. s., 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 5,50 - 5,33 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,88 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,51 - 3,26 (m, 2H), 2,13 (br. s., 2H), 1,94 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,40 (br. s., 3H)

57	3-((3,5-difluoro-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-8a-methyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	430	CDCl ₃ : δ 7,27 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 5,43 - 5,28 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,37 - 3,24 (m, 1H), 2,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 1,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 1,71 (br. s., 1H), 1,39 (s, 3H)
58	3-((6-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)pyridin-3-yl)methoxy)-8a-methyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	477	CDCl ₃ : δ 8,19 (br. s., 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,45 - 5,31 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,50 - 3,23 (m, 2H), 2,10 (br. s., 2H), 1,94 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,38 (s, 3H)
59	5-(((8a-methyl-1-oxo-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitrile		B	483	CDCl ₃ : δ 7,74 (br. s., 1H), 7,44 - 7,62 (m, 3H), 7,34 (br. s., 1H), 7,25 (br. s., 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,31 - 5,48 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,49 (m, 1H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 2,05 - 2,19 (m, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 1,70 - 1,75 (m, 1H), 1,39 (s, 3H)
60	5-(((8a-methyl-1-oxo-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitrile		B	483	CDCl ₃ : δ 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> =

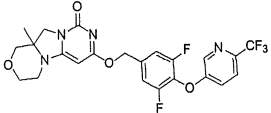
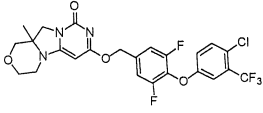
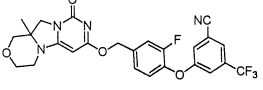
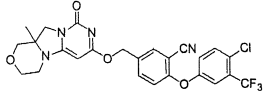
	idazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)-2-(4-(triflomethyl)phenoxy)benzonitril				8,3 Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,40 (q, $J = 12,7$ Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,16 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,51 - 3,25 (m, 2H), 2,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,39 (s, 3H)
61	3-(4-(4-clo-3-(triflomethyl)phenoxy)phenetoxy)-8a-methyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	506	DMSO- d_6 : δ 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,38 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,24 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 3H), 3,39 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 2,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,87 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,74 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
62	3-((3,4-diflobenzyl)oxy)-8a-methyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	334	CDCl ₃ : δ 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 5,34 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,16 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,49 - 3,24 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,92 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 1,65 (br. s., 1H), 1,38 (s, 3H)
63	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflomethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-8a-ethyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrolo[1',2':3,4]im		B	509	DMSO- d_6 : δ 8,68 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,45 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,31 (br. s., 1H), 5,37 (s, 1H), 5,32 (br. s., 2H), 3,95 - 3,77 (m, 2H),

	idazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				3,39 (br. s., 1H), 3,26 (br. s., 1H), 2,05 - 1,85 (m, 3H), 1,70 - 1,51 (m, 3H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)
64	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)oxy)benzyl)oxy)-8a-etyl-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	510	CDCl ₃ : δ8,56 (br. s., 2H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,50 - 5,35 (m, 2H), 5,14 (br. s., 1H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,07 (br. s., 3H), 1,73 - 1,64 (m, 3H), 0,97 (br. s., 3H)
65	3-(4-(((8a-etyl-1-oxo-7,8,8a,9-tetrahydro-1H,6H-pyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)metyl)-2-flophenoxy)-5-(triflometyl)benzonitril		B	515	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,11 (br. s., 1H), 7,86 (br. s., 1H), 7,72 (br. s., 1H), 7,50 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,45 - 7,18 (m, 2H), 5,55 - 5,04 (m, 3H), 4,03 - 3,63 (m, 2H), 3,38 (br. s., 1H), 3,27 (br. s., 1H), 1,92 (br. s., 3H), 1,70 - 1,52 (m, 3H), 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)
66	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-9a-metyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	509	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,42 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,28 (br. s., 1H), 5,30 (br. s., 3H), 3,78 - 3,64 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,12 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,78 - 1,46 (m, 5H), 1,37 (br. s., 4H)
67	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)oxy)benzyl)oxy)-9a-metyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	510	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,96 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,31 (br. s., 3H), 3,71 (br. s., 2H), 3,54 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,13 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,73 - 1,53 (m, 5H), 1,39 (br. s., 4H)

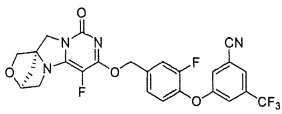
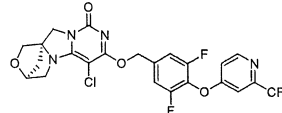
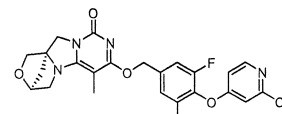
68	3-((3,5-diflo-4-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-9a-methyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	444	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,59 (br. s., 1H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 5,36 - 5,21 (m, 3H), 3,84 - 3,64 (m, 5H), 3,53 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 3,12 (t, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 1,79 - 1,52 (m, 5H), 1,38 (br. s., 4H)
69	3-((6-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)pyridin-3-yl)methoxy)-9a-methyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	491	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,19 (br. s., 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 3H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 5,34 - 5,15 (m, 3H), 3,78 - 3,63 (m, 2H), 3,50 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 3,10 (t, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 1,79 - 1,47 (m, 5H), 1,37 (br. s., 4H)
70	2-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-5-(((9a-methyl-1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)benz nitril		B	531	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,96 (br. s., 1H), 7,79 (br. s., 1H), 7,71 (br. s., 2H), 7,49 (br. s., 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (br. s., 3H), 3,69 (br. s., 2H), 3,50 (br. s., 1H), 3,14 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 1,75 - 1,50 (m, 5H), 1,38 (br. s., 4H)
71	5-(((9a-methyl-1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitril		B	497	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,96 (br. s., 1H), 7,80 - 7,38 (m, 5H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,36 - 5,19 (m, 3H), 3,83 - 3,60 (m, 2H), 3,52 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 3,11 (t, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 1,79 - 1,51 (m, 5H), 1,38 (br. s., 4H)
72	2-(4-chloro-3-flophenoxy)-5-(((9a-methyl-1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]im		B	481	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,95 (br. s., 1H), 7,78 - 7,59 (m, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H),

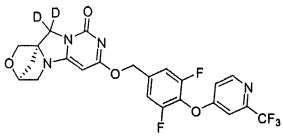
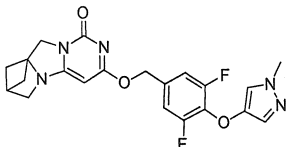
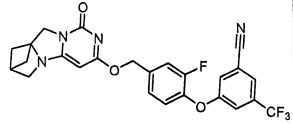
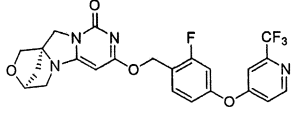
	idazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)benz onitril				5,41 - 5,08 (m, 3H), 3,69 (br. s., 2H), 3,52 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,12 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,75 - 1,50 (m, 5H), 1,38 (br. s., 4H)
73	3-(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)phenetoxy)-9a-methyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	520	DMSO- d_6 : δ 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 - 7,48 (m, 4H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,37 (br. s., 2H), 3,59 - 3,78 (m, 2H), 3,51 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,96 (br. s., 2H), 1,46 - 1,68 (m, 5H), 1,37 (br. s., 4H)
74	3-((3,4-diflobenzyl)oxy)-9a-methyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	348	DMSO- d_6 : δ 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,26 (br. s., 1H), 5,35 - 5,16 (m, 3H), 3,78 - 3,59 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,11 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,76 - 1,51 (m, 5H), 1,44 - 1,30 (m, 4H)
75	3-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-9a-etyl-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	523	DMSO- d_6 : δ 8,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,43 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,29 (br. s., 1H), 5,41 - 5,21 (m, 3H), 3,75 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,04 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,76 - 1,46 (m, 6H), 1,35 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 0,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)
76	3-((3,5-diflo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-9a-etyl-6,7,8,9,9a,10-		B	523	DMSO- d_6 : δ 8,68 (br. s., 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,31 (d, $J = 5,9$ Hz,

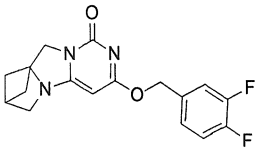
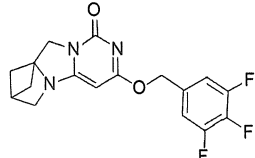
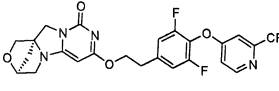
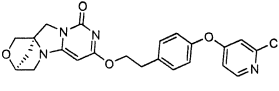
	hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				3H), 3,76 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,66 - 3,51 (m, 2H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,50 (m, 6H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 0,80 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)
77	5-(((9a-ethyl-1-oxo-6,7,8,9,9a,10-hexahydro-1H-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitrile		B	511	DMSO- d_6 : δ 7,97 (br. s., 1H), 7,77 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (br. s., 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,27 (br. s., 3H), 3,75 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,47 (m, 6H), 1,44 - 1,27 (m, 1H), 0,79 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)
78	7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-11a-methyl-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	511	DMSO- d_6 : δ 8,66 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 7,42 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,34 - 7,22 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,84 - 3,68 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 1,46 (s, 3H)
79	7-((3,5-difluoro-4-((2-methylpyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-11a-methyl-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	457	DMSO- d_6 : δ 8,35 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 6,87 (br. s., 1H), 6,81 (br. s., 1H), 5,40 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,85 - 3,67 (m, 4H), 3,64 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,48 (br. s., 3H)
80	7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-3-		B	511	DMSO- d_6 : δ 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (br. s., 1H), 7,40

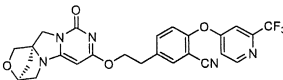
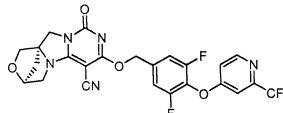
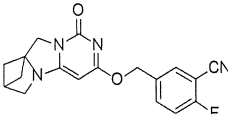
	yl)oxy)benzyl)oxy)-11a-methyl-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on				(d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,31 (br. s., 2H), 3,82 - 3,63 (m, 4H), 3,53 - 3,41 (m, 4H), 1,48 (br. s., 3H)
81	7-((3,5-diflo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-11a-methyl-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	511	DMSO- d_6 : δ 8,66 (br. s., 1H), 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,38 (br. s., 1H), 5,30 (br. s., 2H), 3,89 - 3,44 (m, 8H), 1,46 (br. s., 3H)
82	7-((4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-11a-methyl-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	544	DMSO- d_6 : δ 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (br. s., 1H), 7,39 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,80 - 3,62 (m, 4H), 3,55 - 3,41 (m, 4H), 1,48 (s, 3H)
83	3-(2-flo-4-((((11a-methyl-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)phenoxy)-5-(triflometyl)benzonitril		B	517	DMSO- d_6 : δ 8,09 (s, 1H), 7,83 (br. s., 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,48 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,77 - 3,59 (m, 4H), 3,51 - 3,36 (m, 4H), 1,45 (s, 3H)
84	2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-5-((((11a-methyl-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)benz		B	533	DMSO- d_6 : δ 7,94 (br. s., 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,33 (br. s., 1H), 5,26 (br. s., 2H), 3,80 - 3,60 (m, 4H), 3,60 (br. s., 1H), 3,55 -

	onitril				3,40 (m, 3H), 1,45 (br. s., 3H)
85	5-((((11a-methyl-9-oxo-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)-2-(3-(triflomethyl)phenoxy)benzonitril		B	499	DMSO-d ₆ : δ7,96 (br. s., 1 H), 7,72 (br. s., 2 H), 7,66 - 7,60 (m, 1 H), 7,55 (br. s., 1 H), 7,47 (br. s., 1 H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 5,41 - 5,33 (m, 1 H), 5,28 (br. s., 2 H), 3,77 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 3,73 - 3,61 (m, 3 H), 3,50 (br. s., 4 H), 1,47 (br. s., 3 H)
86	11a-methyl-7-(((3,4,5-triflobenzyl)oxy)-3,4,11,11a-tetrahydro-1H,9H-pyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	368	DMSO-d ₆ : δ7,42 - 7,26 (m, 2H), 5,40 - 5,32 (m, 1H), 5,25 - 5,17 (m, 2H), 3,79 - 3,58 (m, 4H), 3,52 - 3,33 (m, 4H), 1,46 (s, 3H)
88	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflomethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-flo-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	527	CDCl ₃ : δ8,61 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (br. s., 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 4,77 (br. s., 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 4,08 - 4,05 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 3,61 (br. s., 1H), 2,11 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,90 - 1,90 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H)
89	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((3,5-diflo-4-((2-methylpyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-flo-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1			473	CDCl ₃ : δ8,37 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 5,47 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 4,77 (br. s., 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 4,06 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,01 - 3,94

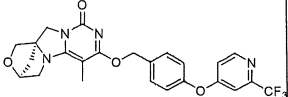
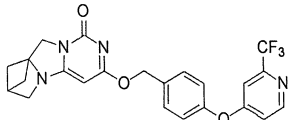
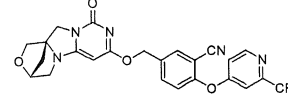
	-c][1,4]oxazin-9-on				(m, 2H), 3,78 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,52 (br. s., 3H), 2,11 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,88 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
90	3-(2-flu-4-((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-6-flu-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)phenoxy)-5-(trifluoromethyl)benzonitril		B	533	CDCl ₃ : δ 7,62 (s, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,38 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,32 (br. s., 2H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,76 (br. s., 1H), 4,48 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,10 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,87 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
91	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflu-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-chloro-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	543	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,68 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,68 (br. s., 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (br. s., 1H), 5,42 (s, 2H), 4,68 (br. s., 1H), 4,31 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,88 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H)
92	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflu-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	523	CDCl ₃ : δ 8,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,24 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 5,40 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,43 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 9,8$

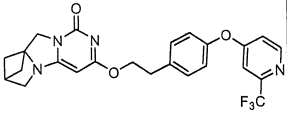
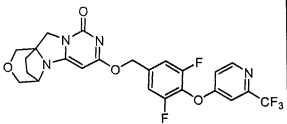
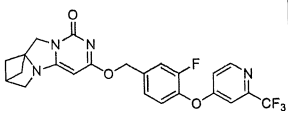
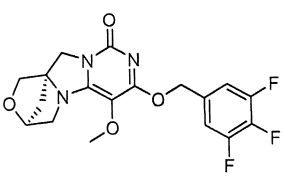
	on				Hz, 1H), 3,52 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,77 (d, J = 10,3 Hz, 1H)
93	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on-11,11- <i>d</i> ₂		B	511	CDCl ₃ : δ8,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00 (br. s., 1H), 5,43 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,76 (br. s., 1H), 4,01 (br. s., 2H), 3,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H)
94	3-((3,5-diflo-4-((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	428	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,57 (s, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,55 (br. s., 2H)
95	3-(2-flo-4-(((1-oxo-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-3-yl)oxy)metyl)phenoxy)-5-(triflometyl)benzonitril		B	498	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,09 (br. s., 1H), 7,83 (br. s., 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,48 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,32 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 5,28 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,55 (br. s., 2H)
96	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((2-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	491	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,64 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 1,7, 10,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,0, 5,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,31 (br. s., 2H), 5,23 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,26 (d,

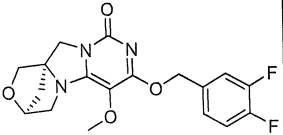
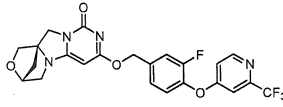
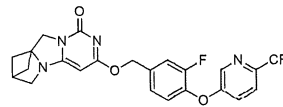
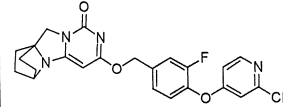
					$J = 12,2 \text{ Hz}$, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 1,87 (d, $J = 9,3 \text{ Hz}$, 1H), 1,77 (d, $J = 9,8 \text{ Hz}$, 1H)
97	3-((3,4-diflobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	332	DMSO- d_6 : δ 7,53 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (br. s., 1H), 5,28 - 5,18 (m, 3H), 3,83 (br. s., 2H), 3,28 (br. s., 2H), 2,91 (br. s., 1H), 2,00 (br. s., 2H), 1,54 (br. s., 2H)
98	3-((3,4,5-triflobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	350	DMSO- d_6 : δ 7,35 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,28 (br. s., 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,55 (br. s., 2H)
99	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenetoxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	523	CDCl ₃ : δ 8,60 (br. s., 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 3H), 5,01 (br. s., 1H), 4,73 (br. s., 1H), 4,60 (br. s., 2H), 4,45 (d, $J = 12,2 \text{ Hz}$, 1H), 4,09 - 3,84 (m, 3H), 3,56 (d, $J = 9,3 \text{ Hz}$, 1H), 3,22 (d, $J = 9,3 \text{ Hz}$, 1H), 3,05 (br. s., 2H), 2,02 (d, $J = 9,3 \text{ Hz}$, 1H), 1,71 (d, $J = 9,8 \text{ Hz}$, 1H)
100	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(4-(2-(triflometyl)pyridin-4-yloxy)phenetoxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	487	DMSO- d_6 : δ 8,61 (d, $J = 5,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,2, 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,34 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 12,2 \text{ Hz}$,

					1H), 4,01 - 3,72 (m, 3H), 3,36 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
101	5-(2-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-7-yl)oxy)ethyl)-2-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzonitril		B	512	CDCl ₃ : δ 8,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 - 7,27 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,02 (br. s., 2H), 5,01 (s, 1H), 4,73 (br. s., 1H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,44 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,98 (br. s., 1H), 3,91 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,73 (s, 1H)
102	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-xvano-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	534	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 8,62 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,99 (br. s., 1H), 5,56 - 5,42 (m, 2H), 4,85 (br. s., 1H), 4,48 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,20 - 3,97 (m, 3H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
103	3-(4-flo-3-xyanobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	339	CDCl ₃ : δ 7,79 - 7,54 (m, 2H), 7,20 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,54 - 5,33 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,34 (br. s., 2H), 3,03 (br. s., 1H), 2,08 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 2H)

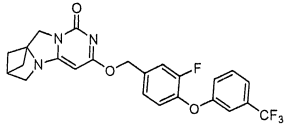
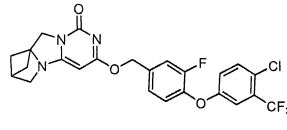
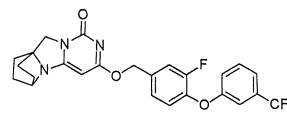
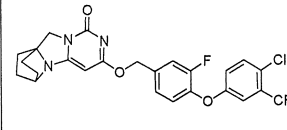
104	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-etyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	537	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,68 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,67 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 <i>H</i>), 7,31 (br. s., 1 <i>H</i>), 5,38 (s, 2 <i>H</i>), 4,67 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,27 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,04 - 3,75 (m, 3 <i>H</i>), 3,65 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 3,53 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 2,44 - 2,23 (m, 2 <i>H</i>), 1,93 (br. s., 2 <i>H</i>), 1,07 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 <i>H</i>)
105	3-((2-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	475	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,63 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,61 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 <i>H</i>), 7,48 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,29 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1 <i>H</i>), 7,21 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 <i>H</i>), 5,30 (s, 2 <i>H</i>), 5,25 (s, 1 <i>H</i>), 3,84 (s, 2 <i>H</i>), 3,29 (s, 2 <i>H</i>), 2,91 (br. s., 1 <i>H</i>), 2,01 (br. s., 2 <i>H</i>), 1,55 (br. s., 2 <i>H</i>)
106	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-metoxi-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	539	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,68 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,67 (s, 1 <i>H</i>), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 <i>H</i>), 7,31 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1 <i>H</i>), 5,39 (s, 2 <i>H</i>), 4,67 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,27 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,00 - 3,81 (m, 3 <i>H</i>), 3,62 (s, 3 <i>H</i>), 3,55 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2 <i>H</i>), 2,05 - 1,83 (m, 2 <i>H</i>)
107	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-isopropyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6'		B	551	CDCl ₃ : δ8,61 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,27 (s, 1 <i>H</i>), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 6,99 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1 <i>H</i>), 5,66 - 5,36 (m, 2 <i>H</i>), 4,72 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,46 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1 <i>H</i>), 4,14 - 3,93 (m, 2 <i>H</i>), 3,91 -

	,1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on				3,78 (m, 2H), 3,41 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,79 (td, $J = 6,7, 13,6$ Hz, 1H), 2,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,82 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,29 (t, $J = 8,3$ Hz, 6H)
108	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	487	DMSO- d_6 : δ 8,63 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,65 (br. s., 1H), 4,27 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 5H)
109	3-((4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	457	DMSO- d_6 : δ 8,60 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,40 (br. s., 1H), 7,28 - 7,22 (m, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,31 - 5,25 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,29 (br. s., 2H), 2,92 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,55 (br. s., 2H)
110	5-(((3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)metyl)-2-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzonitril		B	498	DMSO- d_6 : δ 8,73 (br. s., 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,35 (br. s., 1H), 5,42 - 5,23 (m, 3H), 4,68 (br. s., 1H), 4,28 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,98 - 3,77 (m, 3H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 1,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H)

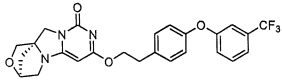
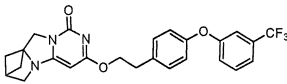
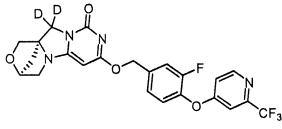
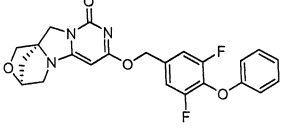
111	3-(4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenetoxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	471	CDCl ₃ : δ8,50 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (br. s., 1H), 7,02 - 6,96 (m, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,54 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 3H), 2,01 (br. s., 2H), 1,63 (br. s., 2H)
112	7-((3,5-difluor-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-4,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	523	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,58 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 3H), 3,68 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,94 (dd, <i>J</i> = 6,1, 12,0 Hz, 1H), 1,70 (dt, <i>J</i> = 3,7, 12,3 Hz, 1H)
113	3-((3-fluor-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	475	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,65 (br. s., 1H), 7,90-6,96 (m, 5H), 5,32 (br. s., 3H), 3,87 (br. s., 2H), 3,22 (br. s., 2H), 2,94 (br. s., 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,57 (br. s., 2H)
114	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,4,5-triflobenzyl)oxy)-6-methoxy-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	396	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,45 - 7,32 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,54 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,04 - 1,86 (m, 2H)

	on				
115	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,4-diflobenzyl)oxy)-6-metoxy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	378	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,29 (br. s., 1H), 5,28 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,51 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 2H)
116	(3 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	491	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,65 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 3H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (br. s., 1H), 5,43 - 5,23 (m, 3H), 4,68 (br. s., 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 3,88 - 3,88 (m, 3H), 3,40 - 3,37 (m, 1H), 3,28 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 1,79 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H)
117	3-((3-flo-4-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	475	CDCl ₃ : δ8,48 (br. s., 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,03 (br. s., 1H), 2,08 (br. s., 2H), 1,70 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H)
118	3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -6,8 <i>a</i> -etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	489	CDCl ₃ : δ8,58 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,11 (br. s., 2H), 1,82

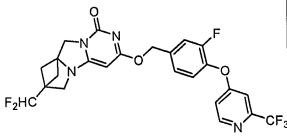
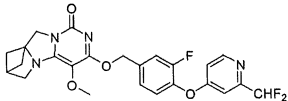
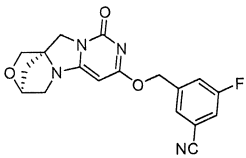
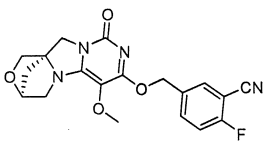
					- 1,77 (m, 6H)
119	3-((3-fluoro-4-((2-methyl-pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	421	CDCl ₃ : δ 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,02 (br. s., 1H), 2,49 (s, 3H), 2,07 (br. s., 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2H)
120	3-((3-fluoro-4-((2-methyl-pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	435	CDCl ₃ : δ 8,35 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 6,68 (br. s., 2H), 5,41 (br. s., 2H), 5,20 (br. s., 1H), 4,12 (br. s., 1H), 4,01 (br. s., 2H), 2,51 (br. s., 3H), 2,10 (br. s., 2H), 1,78 (br. s., 6H)
121	3-((3-fluoro-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	488	CDCl ₃ : δ 8,48 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,30 (br. s., 1H), 7,23 (br. s., 1H), 7,16 (br. s., 1H), 5,41 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,12 (br. s., 1H), 4,01 (s, 2H), 1,78 (br. s., 8H)
122	3-((3-fluoro-4-((6-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	476	CDCl ₃ : δ 8,53 (br. s., 2H), 7,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,21 (br. s., 1H), 5,43 (br. s., 2H), 5,14 (br. s., 1H), 4,00 (br. s., 2H), 3,34 (br. s., 2H), 3,03 (br. s., 1H), 2,08 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 2H)
123	(7 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-3-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6,7,8,9-		B	507	CDCl ₃ : δ 8,60 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 2,2, 5,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 3,9 Hz, 2H),

	tetrahydro-1H,10H-7,9a-metanopyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				5,07 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,74 (br. s., 1H), 1,98 (d, $J = 14,7$ Hz, 3H), 1,68 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,60 - 1,56 (m, 1H), 1,54 - 1,48 (m, 1H)
124	3-((3-flo-4-(3-(triflometyl)phenoxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	474	DMSO- d_6 : δ 7,70 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,19 (m, 4H), 5,36 - 5,23 (m, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,32 (br. s., 2H), 2,94 (br. s., 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,66 - 1,52 (m, 2H)
125	3-((3-flo-4-(4-chloro-3-(triflometyl)phenoxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	508	DMSO- d_6 : δ 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 3H), 5,30 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,32 (br. s., 2H), 2,94 (br. s., 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H)
126	3-((3-flo-4-(3-(triflometyl)phenoxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	488	DMSO- d_6 : δ 7,68 - 7,57 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 4H), 5,45 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,28 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,79 - 1,52 (m, 6H)
127	3-((3-flo-4-(4-chloro-3-(triflometyl)phenoxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	522	DMSO- d_6 : δ 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,28 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,92 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,78 - 1,54 (m, 6H)

128	3-((3-fluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	490	CDCl ₃ : δ 8,53 (s, 2H), 7,35 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,13 (br. s., 1H), 4,01 (s, 2H), 2,10 (br. s., 2H), 1,84 - 1,74 (m, 6H)
129	3-((3-fluoro-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	474	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,76 - 7,66 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,31 (br. s., 2H), 2,93 (br. s., 1H), 2,02 (br. s., 2H), 1,56 (d, J = 3,4 Hz, 2H)
130	3-((3-fluoro-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-one		B	488	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,77 - 7,65 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,27 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 4H), 1,63 (d, J = 11,7 Hz, 2H)
131	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-2-benzyl-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-9H,11H-3,11a-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1,9(2H)-dione		B	611	CDCl ₃ : δ 8,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37 (br. s., 3H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,99 (br. s., 1H), 5,47 - 5,32 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,67 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 3H), 4,21 (br. s., 1H), 3,33 - 3,08 (m, 2H), 2,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 9,3 Hz, 1H)

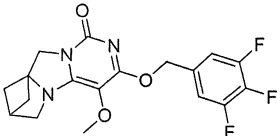
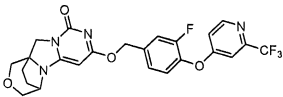
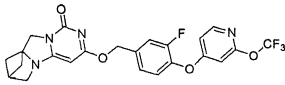
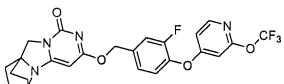
132	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenetoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	486	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,65 - 7,54 (m, 1 <i>H</i>), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,30 - 7,20 (m, 2 <i>H</i>), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 5,19 (s, 1 <i>H</i>), 4,45 - 4,44 (m, 1 <i>H</i>), 4,38 (t, J = 6,6 Hz, 2 <i>H</i>), 3,84 (s, 2 <i>H</i>), 3,29 (s, 2 <i>H</i>), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2 <i>H</i>), 2,93 (br. s., 1 <i>H</i>), 2,03 (br. s., 2 <i>H</i>), 1,55 (d, J = 3,4 Hz, 2 <i>H</i>)
133	3-(4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenetoxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		B	470	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,65 - 7,54 (m, 1 <i>H</i>), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,30 - 7,20 (m, 2 <i>H</i>), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 5,19 (s, 1 <i>H</i>), 4,45 - 4,44 (m, 1 <i>H</i>), 4,38 (t, J = 6,6 Hz, 2 <i>H</i>), 3,84 (s, 2 <i>H</i>), 3,29 (s, 2 <i>H</i>), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2 <i>H</i>), 2,93 (br. s., 1 <i>H</i>), 2,03 (br. s., 2 <i>H</i>), 1,55 (d, J = 3,4 Hz, 2 <i>H</i>)
134	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on-11,11- <i>d</i> ₂		B	493	CDCl ₃ : δ 8,65 (d, J = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,60 - 7,43 (m, 3 <i>H</i>), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1 <i>H</i>), 7,19 (d, J = 3,4 Hz, 1 <i>H</i>), 5,45 - 5,15 (m, 3 <i>H</i>), 4,68 (br. s., 1 <i>H</i>), 3,95 - 3,76 (m, 2 <i>H</i>), 3,39 - 3,36 (m, 1 <i>H</i>), 3,30 - 3,24 (m, 1 <i>H</i>), 1,89 (d, J = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 1,79 (d, J = 10,3 Hz, 1 <i>H</i>)
135	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-phenoxybenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6'		B	440,2	CDCl ₃ : δ 7,26 - 7,20 (m, 2 <i>H</i>), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 3 <i>H</i>), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 2 <i>H</i>), 5,50 - 5,23 (m, 2 <i>H</i>), 5,07 (s, 1 <i>H</i>), 4,68 (br. s.,

	,1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on				1H), 4,42 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,11 - 3,79 (m, 3H), 3,52 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
136	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((4-(3,4-diflophenoxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	476	CDCl ₃ : 87,13 - 6,99 (m, 3H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,44 - 5,31 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,73 (br. s., 1H), 4,45 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,07 - 3,87 (m, 3H), 3,56 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,73 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
137	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((3,5-diflo-4-(3-flophenoxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	458	CDCl ₃ : 87,26 - 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,87 - 6,69 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 5,56 - 5,27 (m, 2H), 5,11 (br. s., 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,47 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,15 - 3,83 (m, 3H), 3,58 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,74 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
138	3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7-(metoxymetyl)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	519	CDCl ₃ : 88,54 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 1,96 (br. s., 2H), 1,77 (br. s., 2H)

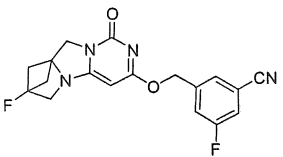
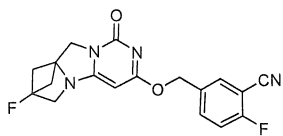
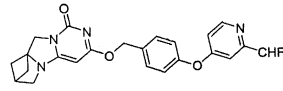
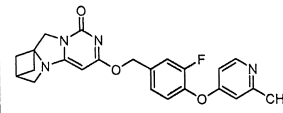
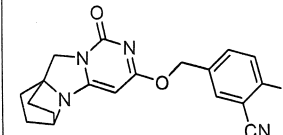
139	7-(diflometyl)-3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	525	CDCl ₃ : δ8,58 (br. s., 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (br. s., 1H), 6,24 - 5,81 (m, 1H), 5,44 (br. s., 2H), 5,20 (br. s., 1H), 4,06 (br. s., 2H), 3,46 (br. s., 2H), 2,22 (br. s., 2H), 1,93 (br. s., 2H)
140	3-((4-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)oxy)-3-flobenzyl)oxy)-4-metoxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	487	CDCl ₃ : δ8,51 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,76 - 6,41 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,00 (br. s., 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,04 (br. s., 1H), 2,07 (br. s., 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H)
141	3-flo-5-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-oxo-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)metyl)benz onitril		B	355	CDCl ₃ : δ7,48 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 5,52 - 5,36 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 3H), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 3,26 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 2,05 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 1,75 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H)
142	2-flo-5-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-6-metoxo-9-oxo-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)metyl)benz onitril		B	385	CDCl ₃ : δ7,71 (br. s., 2H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 5,56 - 5,33 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,04 (br. s., 1H), 2,07 (br. s., 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H)

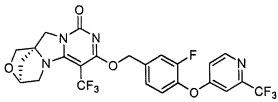
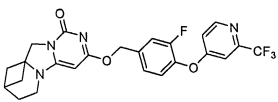
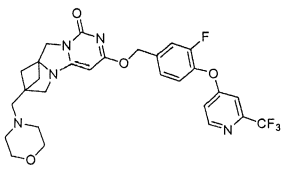
143	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4-(4-clo-3-flophenoxy)-3-flobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	492	CDCl ₃ : δ 7,34 - 7,30 (m, 1 <i>H</i>), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 6,81 - 6,66 (m, 2 <i>H</i>), 5,40 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 <i>H</i>), 5,11 (s, 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,47 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1 <i>H</i>), 4,08 - 3,91 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 3,25 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 <i>H</i>), 1,75 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>)
144	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-(4-(triflometyl)phenoxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	508	CDCl ₃ : δ 7,57 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 7,14 - 6,96 (m, 4 <i>H</i>), 5,48 - 5,32 (m, 2 <i>H</i>), 5,12 (s, 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,47 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,07 - 3,90 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,25 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 1,75 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1 <i>H</i>)
145	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-(3-(triflometoxy)phenoxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		B	524	CDCl ₃ : δ 7,34 - 7,29 (m, 1 <i>H</i>), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2 <i>H</i>), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 <i>H</i>), 6,89 - 6,79 (m, 2 <i>H</i>), 5,40 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2 <i>H</i>), 5,12 (s, 1 <i>H</i>), 4,75 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,47 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,07 - 3,89 (m, 3 <i>H</i>), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 3,25 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 1,75 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1 <i>H</i>)
146	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4-(3,4-diflophenoxy)-3-flobenzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6'		B	458	CDCl ₃ : δ 7,25 (s, 1 <i>H</i>), 7,19 - 7,00 (m, 3 <i>H</i>), 6,80 (dt, <i>J</i> = 3,4, 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 <i>H</i>), 5,45 - 5,32 (m, 2 <i>H</i>), 5,09 (s, 1 <i>H</i>), 4,73 (s, 1 <i>H</i>),

	,1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on				4,46 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,04 - 3,87 (m, 3H), 3,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,74 (br. s., 1H)
147	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((3,5-diflo-4-(4-flophenoxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	458	CDCl ₃ : δ 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 5,44 - 5,33 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 3H), 3,58 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,74 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
148	3-((3-flo-4-((5-(triflometyl)pyridin-3-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	475	CDCl ₃ : δ 8,57 (br. s., 1H), 8,51 (br. s., 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,28 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,99 (br. s., 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H)
149	3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -6,8 <i>a</i> -etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	489	CDCl ₃ : δ 8,56 (br. s., 1H), 8,50 (br. s., 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,27 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,36 (br. s., 2H), 5,16 (s, 1H), 4,08 (br. s., 1H), 3,96 (s, 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,73 (br. s., 6H)
150	3-((3,4-diflobenzyl)oxy)-4-metoxi-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -		B	362	CDCl ₃ : δ 7,26 (br. s., 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 2H),

	metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				3,01 (br. s., 1H), 2,05 (br. s., 2H), 1,70 - 1,64 (m, 2H)
151	4-metoxy-3-(((3,4,5-triflobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	380	CDCl ₃ : δ7,06 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,02 (br. s., 1H), 2,05 (br. s., 2H), 1,71 - 1,66 (m, 2H)
152	7-((3-fluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-4,11a-etanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	505	CDCl ₃ : δ8,55 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 4H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,92 (dd, <i>J</i> = 5,9, 11,7 Hz, 1H), 1,70 (dt, <i>J</i> = 3,4, 12,2 Hz, 1H)
153	3-((3-fluoro-4-((2-(trifluoromethoxy)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	491	CDCl ₃ : δ8,17 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 7,26 (br. s., 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,02 (br. s., 1H), 2,07 (br. s., 2H), 1,71 - 1,67 (m, 2H)
154	3-((3-fluoro-4-((2-(trifluoromethoxy)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-		B	505	CDCl ₃ : δ8,17 (br. s., 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (br. s., 1H), 6,78 (br. s., 1H), 6,45 (br. s., 1H), 5,40 (br. s., 2H), 5,19 (br. s., 1H), 4,11 (br. s., 1H),

	c]pyrimidin-1-on				4,00 (br. s., 2H), 2,08 (br. s., 2H), 1,77 (br. s., 6H)
155	3-(((4-((2-clopyridin-4-yl)oxy)-3-flobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	441	CDCl ₃ : δ8,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 - 6,67 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,99 (br. s., 1H), 2,03 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 2H)
156	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenetyl)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	505	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,63 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,65 (br. s., 1H), 4,53 - 4,34 (m, 2H), 4,25 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,95 - 3,75 (m, 3H), 3,32 (br. s., 1H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 3,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 10,3 Hz, 1H)
157	7-flo-3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	493	CDCl ₃ : δ8,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,24 (br. s., 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 6,94 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,17 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,33 (br. s., 2H), 2,20 (br. s., 2H)
158	3-(((3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7-flo-7,8-dihydro-		B	511	CDCl ₃ : δ8,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,24 (br. s., 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,18 (s, 1H),

	1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				4,10 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,34 (br. s., 2H), 2,20 (br. s., 2H)
159	3-flo-5-((((7-flo-1-oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)metyl)benz onitril		B	357	CDCl ₃ : δ7,48 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 5,42 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,35 (br. s., 2H), 2,22 (br. s., 2H)
160	2-flo-5-((((7-flo-1-oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)metyl)benz onitril		B	357	CDCl ₃ : δ7,95 (br. s., 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,53 (br. s., 1H), 5,36 (br. s., 1H), 5,28 (br. s., 2H), 4,00 (br. s., 2H), 3,52 (br. s., 2H), 2,37 (br. s., 2H), 2,14 (br. s., 2H)
161	3-(((4-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	439	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,57 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,96 - 6,75 (m, 1H), 5,32 - 5,29 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,57 (br. s., 1H)
162	3-(((4-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)oxy)-3-flobenzyloxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	457	CDCl ₃ : δ8,50 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 7,25 (br. s., 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 6,80 - 6,41 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,04 (br. s., 1H), 2,08 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 2H)
163	2-flo-5-(((1-oxo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-6,8a-etanopyrolo[1',2':3		B	353	CDCl ₃ : δ7,67 (br. s., 2H), 7,19 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,38 (br. s., 2H), 5,17 (br. s.,

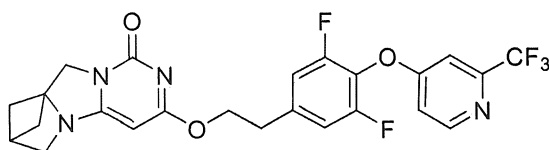
	,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-3-yl)oxy)methyl)benz onitril				1H), 4,12 (br. s., 1H), 3,99 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,78 (br. s., 6H)
164	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6-(triflometyl)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		B	559	CDCl ₃ : δ 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 3H), 6,96 (br. s., 1H), 5,63 - 5,36 (m, 2H), 4,74 (br. s., 1H), 4,46 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 10,3 Hz, 1H)
165	3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-6,7,8,9-tetrahydro-1 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -8,9 <i>a</i> -metano-pyrido[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		B	489	CDCl ₃ : δ 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,24 (br. s., 1H), 7,22 (br. s., 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 5,48 - 5,34 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,38 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,62 - 3,48 (m, 1H), 2,93 (br. s., 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 1H), 1,28 (br. s., 2H)
166	3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7-(morpholinometyl)		B	574	CDCl ₃ : δ 8,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,01 -

	-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				6,89 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,71 (br. s., 4H), 3,34 (br. s., 2H), 2,78 - 2,66 (m, 2H), 2,47 (br. s., 4H), 1,97 (br. s., 2H), 1,81 (br. s., 2H)
167	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,5-diflo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-2-metyl-3,4-dihydro-9H,11H-3,11 <i>a</i> -metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1,9(2H)-dion		B	471	CDCl ₃ : 87,26 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (br. s., 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 5,46 - 5,24 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,43 - 4,15 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,50 - 3,28 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,13 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H)
168	2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-5-(((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-2-metyl-1,9-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-9H,11H-3,11 <i>a</i> -metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7-yl)oxy)metyl)benz onitril		B	558	CDCl ₃ : 87,74 (s, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (br. s., 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,52 - 5,31 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 2H), 4,23 (br. s., 1H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,14 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,89 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H)

Ví dụ 169

Phương pháp C

3-(3,5-Diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenetox)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1', 2':3, 4]imidazo[1, 2-c]pyrimidin-1-on



3-clo-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on (80 mg, 0,359 mmol), 2-(3,5-diflo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-

yl)oxy)phenyl) etan-1-ol (137 mg, 0,43 mmol) và xesi cacbonat (233 mg, 0,718 mmol) được bổ sung vào toluen (10 mL) và khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (68 mg, 37%).

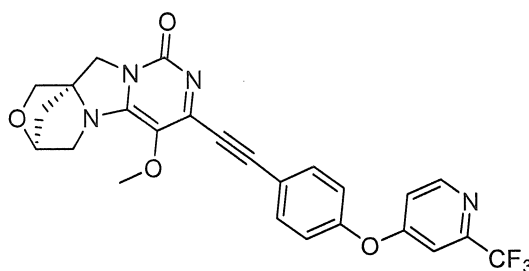
LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 507$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,24 (br. s., 1H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 3H), 5,04 (s, 1H), 4,57 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,04 (br. s., 2H), 1,81 (br. s., 2H).

Ví dụ 170

Phương pháp D

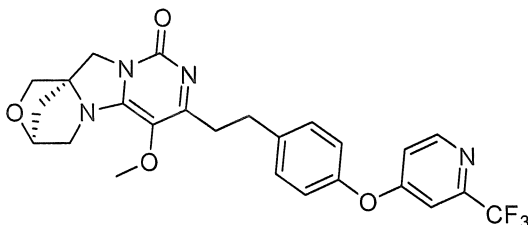
(3*S*,11*aR*)-6-Metoxy-7-((4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)etynyl)-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-9-on



4-(4-Etynylphenoxy)-2-(triflometyl)pyridin (195,66 mg, 0,74 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (10 mL), và nhiệt độ được hạ xuống -50°C trong điều kiện bảo vệ argon, dung dịch chứa n-butyllithi trong tetrahydrofuran (2 M, 0,74 mL, 1,44 mmol) được bổ sung từng giọt, dung dịch phản ứng được khuấy trong 15 phút, sau đó được gia nhiệt đến 0°C, và kẽm clorua (150,96 mg, 1,11 mmol) được bổ sung. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút, (3*S*,11*aR*)-7-clo-6-metoxi-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-9-on (200 mg, 0,742 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (67,76 mg, 0,074 mmol) và 2-dixyclohexylphosphin-2,4,6-triisopropyl-biphenyl (70,6 mg, 0,148 mmol) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với nước và tách chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (25 mg, 7%).

LCMS: m/z $[M+H]^+ = 497$.

(3*S*,11*aR*)-6-Metoxo-7-(4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenetyl)-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*] [1,4]oxazin-9-on



(3*S*,11*aR*)-6-Metoxo-7-((4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)etynyl)-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-9-on (25 mg, 0,05 mmol) và Pd/C (10%, 5 mg) được bổ sung vào metanol (5 mL) và được hydro hóa ở nhiệt độ phòng dưới áp suất khí quyển trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và phân lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8 mg, 32%).

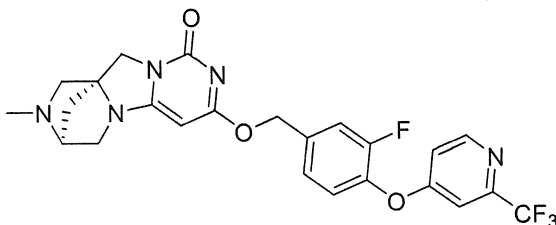
LCMS: m/z $[M+H]^+ = 501$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,52 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,18 - 3,03 (m, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 171

Phương pháp E

(3*S*,11*aS*)-7-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-9-on



Este tert-butyl của axit (3*S*,11*aR*)-7-(((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-9-oxo-3,4-dihydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-2(1*H*)-carboxylic (36 mg, 0,06

mmol) và axit trifloaxetic (8,4 mg, 0,07 mmol) được bổ sung vào diclometan (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và cặn được bổ sung formaldehyt trong nước (37%, 5 mg, 0,06 mmol), natri xyanoborohydrua (12 mg, 0,18 mmol) và metanol (1 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (13 mg, 41%).

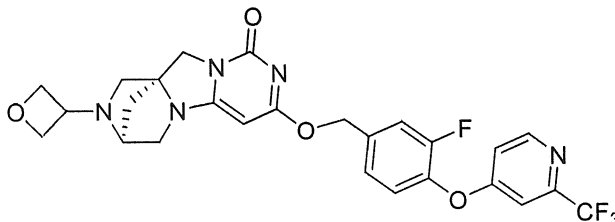
LCMS: m/z $[M+H]^+ = 504$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (br. s., 1H), 7,27 (br. s., 4H), 6,97 (br. s., 1H), 5,45 (br. s., 2H), 5,11 (br. s., 1H), 4,37 (br. s., 1H), 3,84 (br. s., 1H), 3,75 - 3,57 (m, 2H), 3,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,73 (br. s., 1H), 2,50 (br. s., 3H), 2,00 (br. s., 1H), 0,87 (br. s., 2H).

Ví dụ 172

Phương pháp F

(3*S*,11*aS*)-7-(((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-2-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-9-on



Este tert-butyl của axit (3*S*,11*aR*)-7-(((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-9-oxo-3,4-dihydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-2(1*H*)-carboxylic (80 mg, 0,14 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 1 mL) và diclometan (11 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và oxetanon (20 mg, 0,28 mmol), natri xyanoborohydrua (17 mg, 0,28 mmol) và metanol (1 mL) được bổ sung vào cặn, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được sản phẩm (60 mg, 81%).

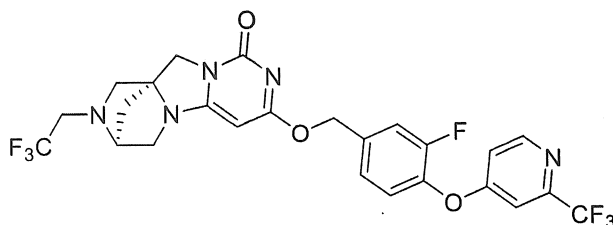
LCMS: m/z $[M+H]^+ = 546$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,49 - 5,38 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,75 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,62 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,62 (br. s., 1H), 3,43 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,16 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,97 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,62 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 173

Phương pháp G

(3*S*,11*aS*)-7-(((3-flu-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H,11H-3,11a-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-9-on



Este tert-butyl của axit (3*S*,11*aR*)-7-(((3-flu-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-9-oxo-3,4-dihydro-9H,11H-3,11a-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-2(1H)-carboxylic (80 mg, 0,14 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 1 mL) và diclometan (1 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (49 mg, 0,21 mmol), trietylamin (140 mg, 1,4 mmol) và toluen (1 mL) được bổ sung, khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa, tách chiết bằng diclometan, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (25 mg, 32%).

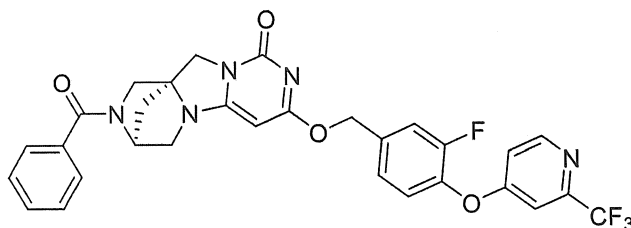
LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 572$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 6,96 (br. s., 1H), 5,49 - 5,41 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,40 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,78 (br. s., 1H), 3,61 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,26 - 3,13 (m, 3H), 2,90 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,67 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 174

Phương pháp H

(3*S*,11*aS*)-2-Benzoyl-7-(((3-flu-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-9-on



Este tert-butyl của axit (3*S*,11*aR*)-7-(((3-flu-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-9-oxo-3,4-dihydro-9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-2(1*H*)-carboxylic (80 mg, 0,14 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 1 mL) và diclometan (1 mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và trietylamin (42 mg, 0,42 mmol), benzoyl clorua (29,4 mg, 0,21 mmol) và diclometan (1 mL) được bổ sung vào căn, khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa, tách chiết bằng diclometan, và pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng để thu được hợp chất (52 mg, 65%).

LCMS: m/z $[M+H]^+ = 594$.

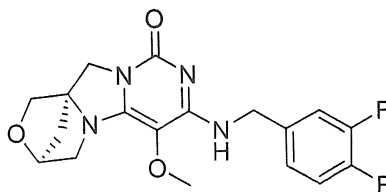
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,46 - 5,38 (m, 2H), 5,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,61 (br. s., 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,08 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,32 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H).

Ví dụ 175

Phương pháp I

(3*S*,11*aR*)-7-((3,4-Diflobenzyl)amino)-6-metoxi-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-

metanopyrimido[6', 1':2, 3]imidazo[5,1-c] [1, 4]oxazin-9-on



(3*S*,11*aR*)-7-clo-6-metoxi-3,4-dihydro-1*H*,9*H*,11*H*-3,11*a*-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-9-on (100 mg, 0,37 mmol), (3,4-diflophenyl)metanamin (110 mg, 0,74 mmol) và diisopropyletylamin (480 mg, 3,7 mmol) được bổ sung vào 1,4-dioxan (1 mL) và khuấy ở 120°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được đổ vào diclometan, rửa với dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa, pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (120 mg, 86%).

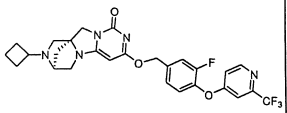
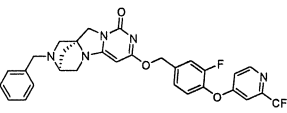
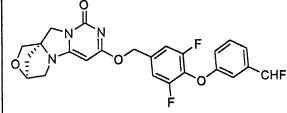
LCMS: m/z $[M+H]^+ = 377$.

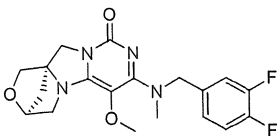
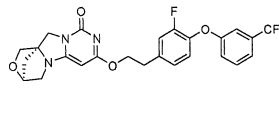
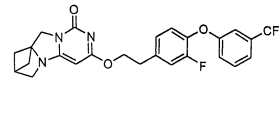
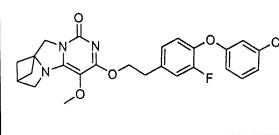
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 - 7,03 (m, 3H), 5,52 (br. s., 1H), 4,79 - 4,68 (m, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 4H), 2,02 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,82 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H).

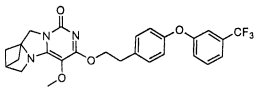
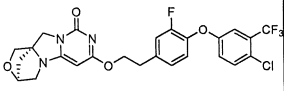
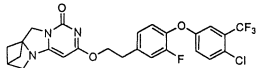
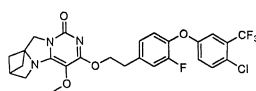
Ví dụ 176 đến ví dụ 200 được liệt kê trong bảng dưới đây được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 169 đến ví dụ 175, bắt đầu từ các chất trung gian tương ứng:

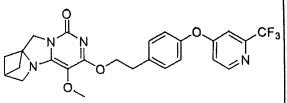
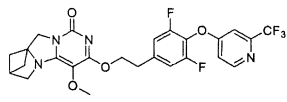
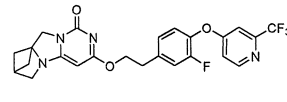
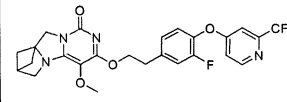
Tên Cấu trúc Phương pháp sử dụng m/z ^1H NMR

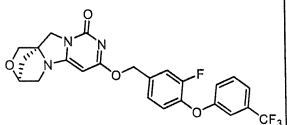
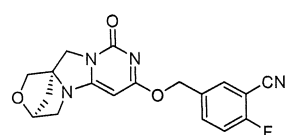
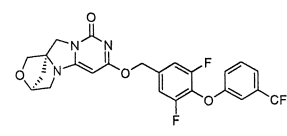
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Phương pháp sử dụng	m/z	^1H NMR (400 MHz)
176	3-((4-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)oxy)-3,5-diflobenzyl)oxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8a-metanopyrolo[1', 2':3,4]imidazo[1, 2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		C	475	CDCl_3 : δ 8,49 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 3H), 6,91 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,76 - 6,40 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,00 (br. s., 1H), 2,05 (br. s., 2H), 1,67 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H)

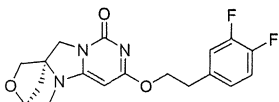
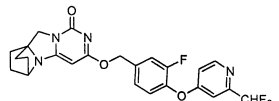
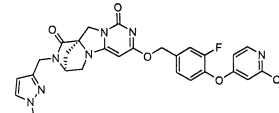
177	(3 <i>S</i> ,11 <i>aS</i>)-2- xyclobutyl-7-((3- flo-4-((2- (triflometyl)pyrid in-4- yl)oxy)benzyl)ox y)-1,2,3,4- tetrahydro- 9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> - metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin- 9-on		F	544	CDCl ₃ : 88,57 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,32 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,26 - 7,13 (m, 3 <i>H</i>), 6,95 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1 <i>H</i>), 5,42 (br. s., 2 <i>H</i>), 5,07 (s, 1 <i>H</i>), 4,36 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 3,84 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 3,63 (br. s., 1 <i>H</i>), 3,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,30 - 3,21 (m, 1 <i>H</i>), 3,09 - 3,01 (m, 1 <i>H</i>), 2,78 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 2,05 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 <i>H</i>), 1,97 - 1,67 (m, 6 <i>H</i>), 1,55 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>)
178	(3 <i>S</i> ,11 <i>aS</i>)-2- benzyl-7-((3-flo- 4-((2- (triflometyl)pyrid in-4- yl)oxy)benzyl)ox y)-1,2,3,4- tetrahydro- 9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> - metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin- 9-on		F	580	CDCl ₃ : 88,58 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,39 - 7,31 (m, 5 <i>H</i>), 7,27 (br. s., 3 <i>H</i>), 7,23 (br. s., 1 <i>H</i>), 7,22 - 7,15 (m, 1 <i>H</i>), 6,96 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 <i>H</i>), 5,44 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2 <i>H</i>), 5,11 (s, 1 <i>H</i>), 4,37 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 3,82 (s, 2 <i>H</i>), 3,75 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,68 (br. s., 1 <i>H</i>), 3,21 - 3,05 (m, 2 <i>H</i>), 2,76 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1 <i>H</i>), 2,03 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 1,60 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>)
179	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((4- (3- (diflometyl)phen oxy)-3,5- diflobenzyloxy)- 3,4-dihydro- 1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> - 3,11 <i>a</i> - metanoprímido[6 ,1':2,3]imidazo[5 ,1- <i>c</i>][1,4]oxazin- 9-on		C	490	CDCl ₃ : 87,42 - 7,32 (m, 1 <i>H</i>), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,12 - 6,93 (m, 4 <i>H</i>), 6,78 - 6,39 (m, 1 <i>H</i>), 5,49 - 5,27 (m, 2 <i>H</i>), 5,10 (s, 1 <i>H</i>), 4,72 (br. s., 1 <i>H</i>), 4,45 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1 <i>H</i>), 4,02 - 3,89 (m, 3 <i>H</i>), 3,56 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,23 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 2,02 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 <i>H</i>), 1,73

					(d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
180	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3,4-diflobenzyl)(methyl)amino)-6-methoxy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		I	391	CDCl ₃ : δ 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,97 (br. s., 1H), 4,89 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 2H), 4,35 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,00 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,82 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
181	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(3-flo-4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenetoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		C	504	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ 7,67 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 5,17 (s, 1H), 4,66 (br. s., 1H), 4,42 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,26 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,97 - 3,76 (m, 3H), 3,39 (br. s., 1H), 3,24 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,00 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
182	3-(3-flo-4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenetoxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		C	488	CDCl ₃ : δ 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 7,12 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 7,03 (br. s., 2H), 5,06 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 3H), 2,06 (br. s., 2H), 1,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H)
183	3-(3-flo-4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenetoxy)-4-methoxy-7,8-		C	518	CDCl ₃ : δ 7,41 (br. s., 1H), 7,32 (br. s., 1H), 7,15 (br. s., 2H), 7,06 (br. s., 3H), 4,62 (br.

	dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				s., 2H), 3,96 (br. s., 2H), 3,69 - 3,50 (m, 5H), 3,20 - 2,96 (m, 3H), 2,04 (br. s., 2H), 1,67 (br. s., 2H)
184	4-metoxy-3-(4-(3-(triflometyl)phenoxy)phenetoxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		C	500	CDCl ₃ : 87,45 - 7,36 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 3H), 7,16 (br. s., 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 4,60 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,55 (s, 5H), 3,07 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,98 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,65 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H)
185	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3-flophenetoxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		C	538	CDCl ₃ : 87,41 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 7,03 (br. s., 3H), 5,01 (br. s., 1H), 4,72 (br. s., 1H), 4,57 (br. s., 2H), 4,44 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,84 (m, 3H), 3,55 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 3,03 (br. s., 2H), 2,02 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H)
186	3-(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3-flophenetoxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on		C	522	CDCl ₃ : 87,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (br. s., 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 3H), 5,05 (s, 1H), 4,57 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 3H), 2,05 (br. s., 2H), 1,67 (br. s., 2H)
187	3-(4-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-3-flophenetoxy)-4-		C	552	CDCl ₃ : 87,40 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 7,10

	metoxy-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				- 6,95 (m, 3H), 4,71 - 4,58 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,57 (s, 5H), 3,08 (br. s., 2H), 3,00 (br. s., 1H), 2,03 (br. s., 2H), 1,74 - 1,67 (m, 2H)
188	4-metoxi-3-(4-(((2-(triflometil)piridin-4-yl)oksi)fenetoksi)-7,8-dihidro-1H,6H,9H-7,8a-metanopirolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-on		C	501	CDCl ₃ : δ8,54 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,05 - 7,01 (m, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 4,64 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,58 (s, 5H), 3,13 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,01 (br. s., 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 2H)
189	3-(3,5-diflo-4-((2-(triflometil)piridin-4-yl)oksi)fenetoksi)-4-metoksi-7,8-dihidro-1H,6H,9H-7,8a-metanopirolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-on		C	537	CDCl ₃ : δ= 8,59 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,21 (br. s., 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (br. s., 1H), 4,63 (br. s., 2H), 3,96 (s, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 5H), 3,10 (br. s., 2H), 3,01 (br. s., 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 2H)
190	3-(3-flo-4-((2-(triflometil)piridin-4-yl)oksi)fenetoksi)-7,8-dihidro-1H,6H,9H-7,8a-metanopirolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-on		C	489	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,63 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 3H), 7,25 (br. s., 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,41 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,02 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,91 (br. s., 1H), 2,01 (br. s., 2H), 1,60 - 1,48 (m, 2H)
191	3-(3-flo-4-((2-(triflometil)piridin-4-yl)oksi)fenetoksi)-7,8-dihidro-1H,6H,9H-7,8a-metanopirolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pirimidin-1-on		C	519	DMSO- <i>d</i> ₆ : δ8,63 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,13

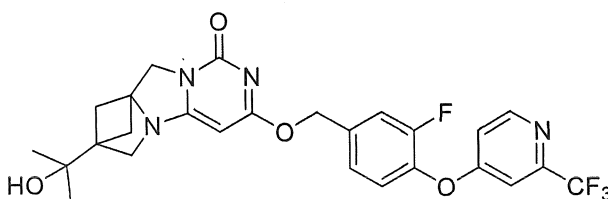
	y)-4-methoxy-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on				(d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 5H), 3,07 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,93 (br. s., 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H)
192	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((3-fluoro-4-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-on		C	490	CDCl ₃ : 87,48 - 7,40 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 7,20 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 5,47 - 5,33 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,47 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 3H), 3,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,74 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
193	2-fluoro-5-((((((3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-9-keto-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-7-yl)oxy)methyl)benzonitril		C	355	CDCl ₃ : 87,72 - 7,61 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,48 - 5,34 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 4,46 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 3H), 3,58 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,74 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
194	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(((3,5-difluoro-4-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-1H,9H,11H-3,11a-metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1-c][1,4]oxazin-9-		C	508	CDCl ₃ : 87,46 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 5,47 - 5,34 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,59 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 9,8$

	on				Hz, 1H), 2,05 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H)
195	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(3,4-diflophenetoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> ,9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrimido[6',1':2,3]imidazo[5,1- <i>c</i>][1,4]oxazin-9-on		C	362	CDCl ₃ : δ 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,94 (br. s., 1H), 4,98 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,53 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,43 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,90 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,96 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,01 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,70 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H)
196	3-((4-((2-(diflometyl)pyridin-4-yl)oxy)-3-flobenzyloxy)-7,8-dihydro-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -6,8 <i>a</i> -etanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1-on		C	471	CDCl ₃ : δ 8,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,25 (br. s., 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,76 - 6,44 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,13 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,10 (br. s., 2H), 1,82 - 1,76 (m, 6H)
197	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-2-((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1,9(2 <i>H</i>)-dion		C	598	CDCl ₃ : δ 8,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,44 (br. s., 2H), 5,13 (br. s., 1H), 4,62 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,49 - 4,24 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,28 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 1H), 1,85 (br. s., 1H)

198	(3 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-2-(bixyclo[1.1.1]pent-1-ylmethyl)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-3,4-dihydro-9 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -3,11 <i>a</i> -metanopyrazino[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-1,9(2 <i>H</i>)-dione		C	584	CDCl ₃ : δ8,58 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 5,45 (br. s., 2H), 5,16 (br. s., 1H), 4,49 - 4,26 (m, 3H), 3,69 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 3,01 (d, <i>J</i> = 14,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,51 (m, 1H), 2,15 (br. s., 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,79 (s, 4H), 1,68 (br. s., 2H)
199	N-benzyl-3-((3-fluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-carboxamide		C	608	CDCl ₃ : δ8,58 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 5H), 7,24 - 7,15 (m, 4H), 6,96 (br. s., 1H), 6,03 (br. s., 1H), 5,43 (br. s., 2H), 5,21 (br. s., 1H), 4,49 (br. s., 2H), 4,03 (br. s., 2H), 3,61 (br. s., 2H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,10 (br. s., 2H)
200	3-((3-fluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -7,8 <i>a</i> -metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2- <i>c</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-carbonitrile		C	500	CDCl ₃ : δ8,59 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,56 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 2,28 - 2,15 (m, 2H)

Ví dụ 201

3-((3-fluoro-4-((2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7-(2-hydroxypropyl-2-yl)-7,8-dihydro-1*H*,6*H*,9*H*-7,8*a*-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*c*]pyrimidin-1-one



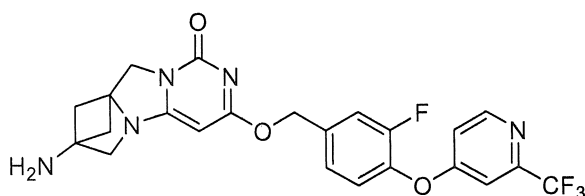
Este metyl của axit 3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-carboxylic (20 mg, 0,038 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (4 mL). Nhiệt độ được hạ xuống 0°C trong điều kiện bảo vệ argon, và dung dịch chứa metylmagie clorua trong tetrahydrofuran (3,0 M, 0,13 mL) được bổ sung, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được dập tắt bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, tách chiết bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1 mg, 5%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 533$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (br. s., 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,17 (br. s., 1H), 4,03 (s, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,35 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,76 (br. s., 2H), 1,44 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Ví dụ 202

7-Amino-3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-7,8-dihydro-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-1-on



Este tert-butyl của axit (3-((3-flo-4-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)oxy)benzyl)oxy)-1-oxo-1H,6H,9H-7,8a-metanopyrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-c]pyrimidin-7(8H)-yl)carbamic (90 mg, 0,15 mmol) được bổ sung vào etyl axetat (4 mL). Dung dịch chứa hydro clorua trong etyl axetat (4,0 M, 2 mL) được bổ sung trong khi khuấy, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến độ pH 8 bằng natri cacbonat rắn, được lọc, và phần lọc được cô, và tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế (diclometan/metanol = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (6 mg, 7%).

LC-MS: m/z $[M+H]^+ = 490$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H),

7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 1,97 (s, 4H).

Thử nghiệm sinh học và dữ liệu

Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế Lp-PLA₂ và có thể được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa bệnh được điều tiết bởi Lp-PLA₂. Hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm thích hợp bất kỳ để xác định hoạt tính của hợp chất làm chất ức chế Lp-PLA₂, cũng như mô hình mô và in vivo.

Dữ liệu hoạt tính sinh học đối với mỗi hợp chất được báo cáo là trung bình của ít nhất một thí nghiệm hoặc nhiều thí nghiệm. Cần hiểu rằng dữ liệu được mô tả ở đây có thể thay đổi phù hợp phụ thuộc vào điều kiện và hệ phương pháp cụ thể được dùng bởi người tiến hành thí nghiệm.

Thử nghiệm Phospholipaza A₂ liên kết với lipoprotein (Lp-PLA₂) trong huyết tương người

Thử nghiệm huyết tương người sử dụng chất tương tự thioeste của PAF (phosphatidylcholin), trong đó quá trình thủy phân dẫn đến sự tạo thành phospholipit chứa nhóm sulfhydryl tự do. Lượng nhóm sulfhydryl được xác định liên tiếp bằng phản ứng với CPM (7-diethylamino-3-(4'-maleimidophenyl)-4-methylcoumarin), và CPM là maleimit của huỳnh quang mà tăng lên sau phản ứng cộng Michael của nhóm sulfhydryl. Thử nghiệm này có thể phát hiện hoạt tính của Lp-PLA₂ trong huyết tương người, như được xác định bởi sự ức chế đặc hiệu của chất ức chế Lp-PLA₂.

Thử nghiệm Thio-PAF được thực hiện là thử nghiệm dập tắt 75 μ L. Đĩa nguồn hợp chất được chuẩn bị cho mỗi hợp chất bằng cách điều chế các dung dịch pha loãng theo dãy 1:3 (theo thể tích) trong DMSO tinh khiết trong vi đĩa 96 giếng. Hợp chất trong đĩa nguồn được pha loãng 20 lần bằng cách chuyển 3 μ L hợp chất từ đĩa nguồn hợp chất vào vi đĩa 96 giếng được bổ sung trước 57 μ L chất đệm thử nghiệm bằng pipet đa kênh Rainin. Chất đệm thử nghiệm được mô tả ở trên gồm HEPES 50 mM, độ pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM. 1 μ L hợp chất được pha loãng 20 lần được chuyển bằng pipet đa kênh Rainin vào vi đĩa 96 giếng Greiner 655076 (màu đen) mà đã bổ sung trước 40 μ L huyết tương người gộp lại đã chia phân ước và đã đông. Đĩa được lắc trong 20 giây trên máy lắc vi đĩa để trộn đều. Sau khi ủ trước 30 phút ở nhiệt độ phòng, 10 μ L dung dịch cơ chất được bổ sung vào vi đĩa 96 giếng Greiner 655076 (màu đen) bằng pipet đa

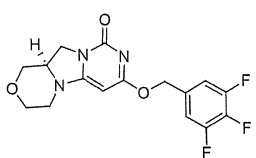
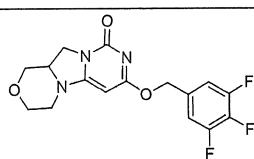
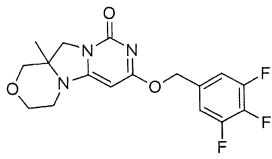
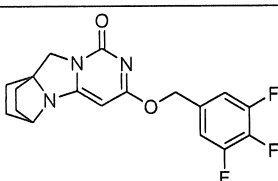
kênh Rainin, trong đó dung dịch cơ chất chứa 2-thio-PAF 2,5 mM [từ nguyên liệu gốc etanol], CPM 32 μ M [từ nguyên liệu gốc DMSO], và NEM (N-ethylmaleimide) 3,2 mM [được điều chế mới trong DMSO trên mỗi thử nghiệm] trong đệm thử nghiệm gồm HEPES 50 mM, độ pH 7,4; NaCl 150 mM; CHAPS 1mM. Sau 2 phút, phản ứng được dập tắt bằng 25 μ L axit trifloaxetic (TFA) 5% trong nước. Đã được quay ly tâm ở 2000 vòng/phút trong 1 phút. Đã được đọc ở bước sóng kích thích 380 nm/phát xạ 485 nm bằng cách sử dụng máy đọc vi đĩa Biotek Synergy H1 (H1MF). Dữ liệu IC₅₀, đường cong và phân tích QC được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism 6,0 và Excel.

Hoạt tính được xác định của các ví dụ

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
1	4,4	69	325,3	137	5,8
2	2,6	70	6,9	138	2,4
4	2,5	71	7,9	139	2,6
5	4,2	72	7,6	140	3,9
6	4,9	73	4,8	141	6,1
7	2,5	74	22,3	142	3,6
8	4,9	75	23,4	143	2,5
9	6,5	76	42,2	144	2,4
10	6,7	77	5,7	145	4,3
11	10,8	78	5,0	146	2,7
12	4,3	79	6,1	147	6,5
13	6,7	80	3,3	148	4,3
14	4,6	81	5,1	149	4,1
15	6,6	82	2,0	150	4,8
16	5,2	83	4,9	151	5,7
17	32,4	84	6,2	152	3,9
18	3,5	85	6,7	153	4,1
19	3,9	86	6,1	154	3,6
20	6,8	88	5,2	155	3,7
21	6,4	89	10,9	156	5,7
22	3,0	90	4,8	157	3,9
23	5,0	91	4,8	158	2,1
24	13,2	92	5,6	159	128,2
25	10,4	93	3,7	160	3,8
26	5,5	94	92,7	161	18,1
27	2,5	95	7,4	162	6,5
28	7,3	96	4,7	163	2,4
29	3,4	97	14,2	164	1,5

30	6,8	98	30,2	165	3,1
31	7,1	99	5,6	166	5,8
32	163,8	100	5,9	167	19,4
33	6,0	101	15,1	168	3,6
34	3,6	102	7,6	169	4,9
35	38,8	103	6,2	170	177,8
36	9,6	104	8,6	171	2,1
37	5,8	105	10,8	172	2,2
38	8,5	106	1,0	173	3,4
39	13,8	107	9,5	174	5,0
40	6,4	108	5,0	175	167,6
41	3,9	109	14,0	176	13,9
42	4,9	110	5,3	177	5,5
43	4,0	111	11,4	178	6,2
44	342,1	112	5,1	179	4,1
45	71,8	113	5,7	180	87,2
46	15,3	114	5,7	181	6,7
47	9,4	115	5,2	182	9,4
48	62,8	116	4,7	183	13,8
49	168,3	117	9,1	184	23,8
50	2,7	118	6,0	185	4,7
51	3,3	119	8,2	186	7,4
52	16,0	120	8,7	187	7,8
53	14,3	121	8,6	188	9,2
54	7,6	122	9,4	189	8,6
55	6,5	123	4,4	190	5,9
56	7,7	124	6,1	191	6,2
57	62,2	125	3,0	192	6,3
58	204,0	126	5,0	193	5,2
59	2,4	127	2,6	194	4,0
60	6,6	128	8,4	195	62,7
61	3,4	129	6,5	196	15,4
62	13,0	130	4,8	197	2,9
63	8,7	131	7,9	198	5,1
64	22,6	132	5,9	199	7,9
65	12,1	133	36,6	200	4,4
66	6,9	134	5,0	201	4,4
67	8,7	135	17,2	202	1,9
68	50,0	136	3,8		

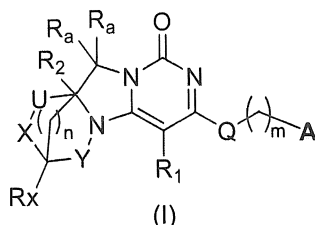
So sánh dữ liệu hoạt tính (I)

Ví dụ	Cấu trúc	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	Cấu trúc	IC ₅₀ (nM)
	 Ví dụ 123 trong Công bố quốc tế số WO2016011930A1	75,3		 Raxemat tương ứng của ví dụ 123 trong Công bố quốc tế số WO2016011930A1	63,3
86		6,1	52		16

Từ dữ liệu so sánh, có thể thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính cao hơn đáng kể so với các hợp chất trong tài liệu kỹ thuật trước đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện trong công thức I, chất đồng phân đối ảnh của nó, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó:

n bằng 1; và R_2 vắng mặt;

R_1 là H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, R_1 có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen;

R_a độc lập là H hoặc D;

m bằng 1 hoặc 2;

R_x là H, halogen, xyano, amino, C_{1-6} alkyl hoặc $-C(O)NR_bR_c$, R_x có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh;

Q là -O-;

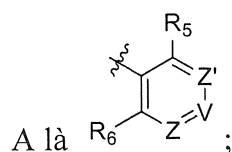
X là -O-, $-CH_2-$, hoặc $-NR_c-$;

R_b là H, C_{1-6} alkyl;

R_c là L, $L-C(O)-$, hoặc $L-CH_2-$, trong đó L là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh, L có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: halogen, hoặc aryl từ 6 đến 10 cạnh;

Y là $-CH_2-$, hoặc $-CH_2CH_2-$;

U là $-CH_2-$, $-C(O)-$, hoặc vắng mặt;



Z là N hoặc CR_3 ;

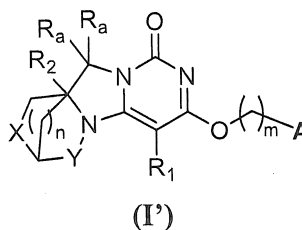
Z' là N hoặc CR₄;

mỗi R₃, R₄, R₅, R₆ độc lập là H, xyano, halogen hoặc C₁₋₃ haloalkyl;

V là CR₉, trong đó R₉ là H, xyano, halogen, hoặc -O-W;

W là phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl và C₁₋₃ haloalkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này có công thức I'



trong đó:

R₁ là H, xyano, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₃ alkoxy hoặc C₁₋₃ haloalkyl;

R_c là L hoặc L-C(O)-, trong đó L là H, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₃ haloalkyl, hoặc benzyl;

n, R₂, R_a, A và m là như được định nghĩa theo điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_x là H.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó X là -O- hoặc -CH₂-.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n bằng 1; R_x là H; R₁ là H, xyano, halogen, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl hoặc C₁₋₆ alkoxy.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó U là -CH₂-; X là -CH₂- hoặc -O-; và Q là -O-.

7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó U là -CH₂-; X là -NR_c-; R_c là metyl, oxetanyl, trifloetyl, benzoyl, xyclobutyl, hoặc benzyl.

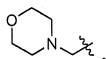
8. Hợp chất theo điểm 5, trong đó U là -C(O)-; R₁ và R_x đều là H; Y là -CH₂-; X là -NR_c-; R_c là L hoặc L-C(O)-, trong đó L là metyl, trifloetyl, benzoyl, oxetan, xyclobutan, hoặc benzyl.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó n bằng 1; X là -CH₂-; U vắng mặt; R_x là H, halogen, xyano, amino, R_x có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen,

hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, heterocyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó Y là -CH₂-; R₁ là H, xyano, halogen, C₁₋₃ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy; và Q là -O-.

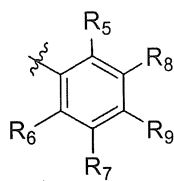
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R_x là H, halogen, xyano, amino, hoặc diflometyl,



12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó m=2; R₁ là H, hoặc xyano; và R_x là H.

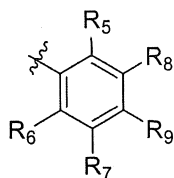
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó m=1; R₁ là H, xyano, halogen, C₁₋₃ alkyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy; R_x là H.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó A là



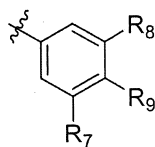
, và mỗi R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ độc lập là H, F hoặc xyano.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là



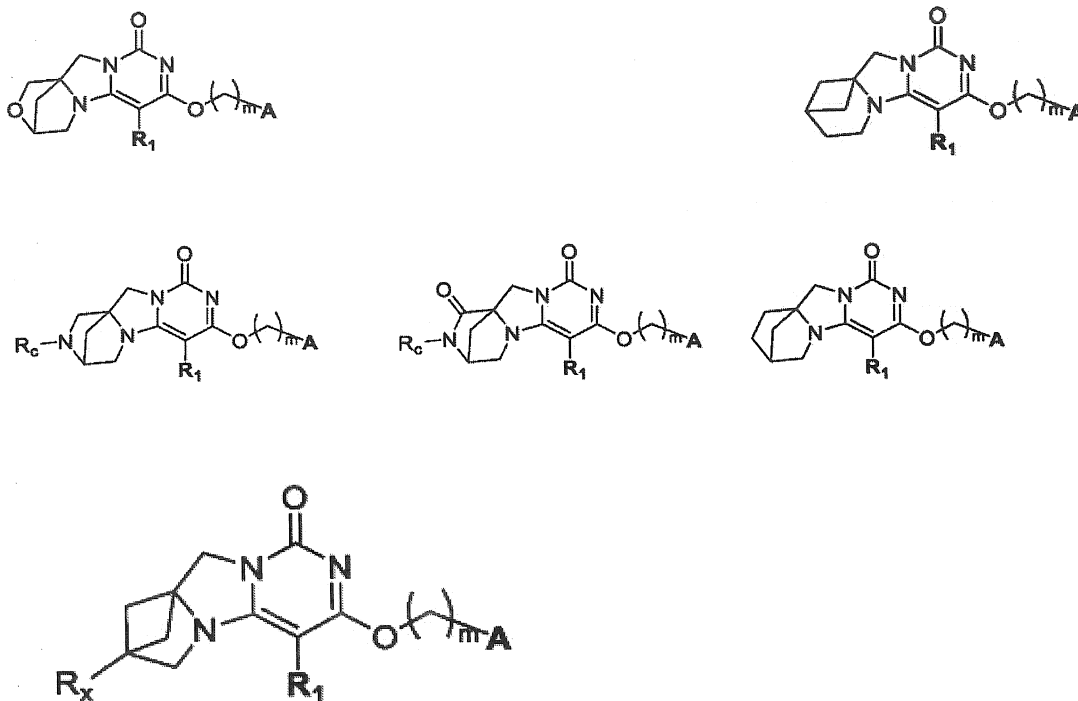
, mỗi R₅, R₆, R₇ và R₈ độc lập là H, F hoặc xyano; R₉ là -O-W; W là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh hoặc phenyl, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ haloalkoxy, xyano, halogen và C₁₋₆ alkyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó A là

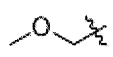
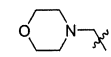
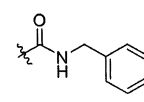


, mỗi R₇ và R₈ độc lập là H, F hoặc xyano; R₉ là -O-W; và W là pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl hoặc phenyl, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ các phần tử thế sau đây: halogen, xyano, CF₃, -OCF₃, CHF₂ và CH₃.

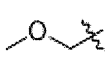
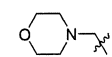
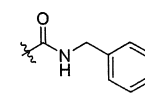
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, là các hợp chất sau đây:



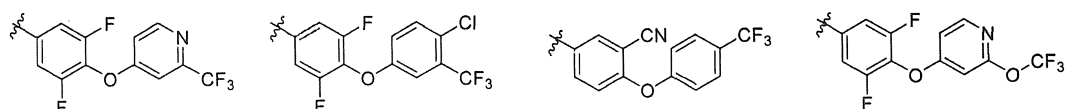
trong đó, R_1 là H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} haloalkyl hoặc C_{1-6} alkoxy; R_c là C_{1-6} alkyl, heteroxycyl từ 3 đến 8 cạnh, C_{1-3} haloalkyl, benzoyl, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc

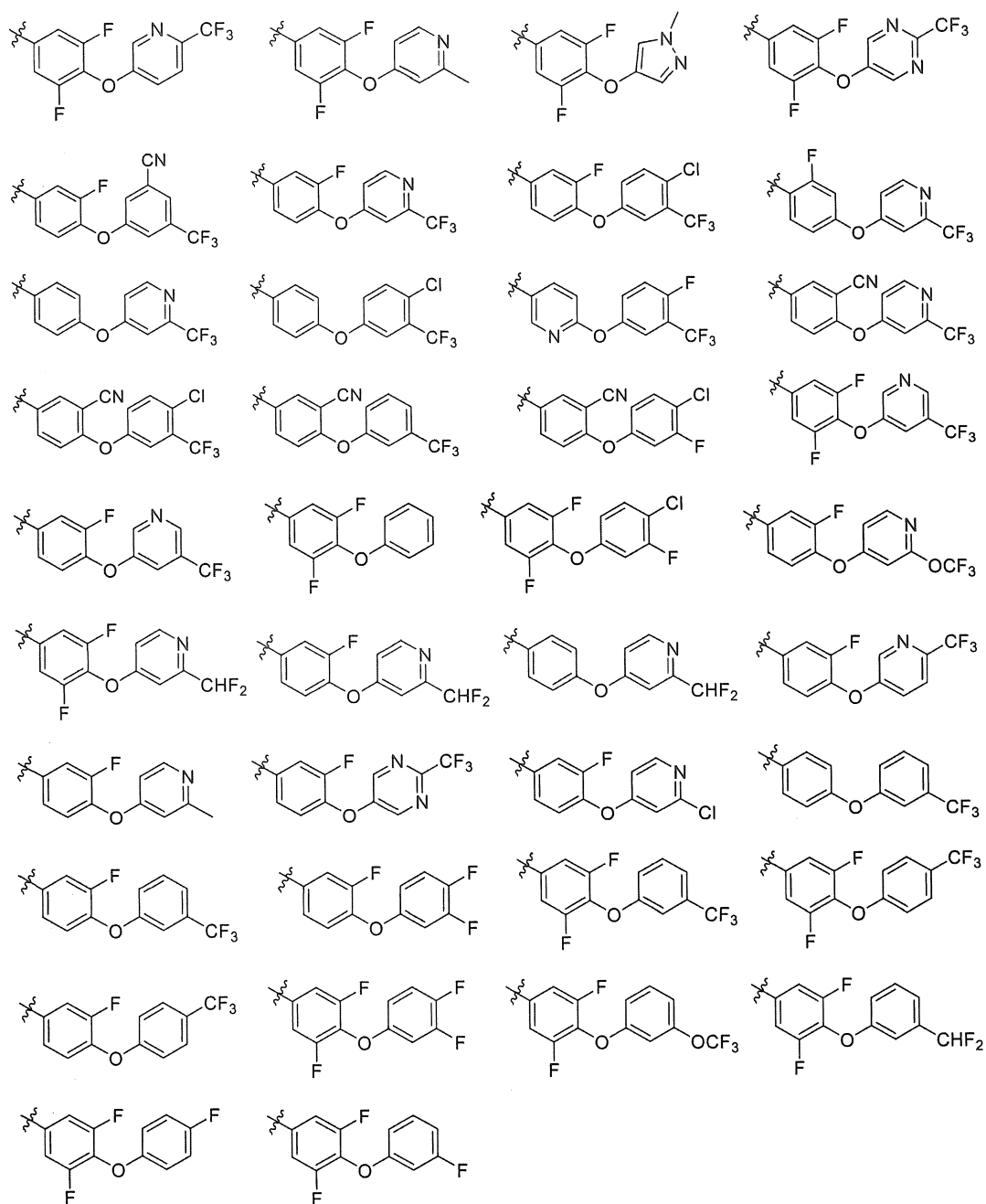
benzyl; R_x là H, xyano, halogen, C_{1-3} haloalkyl, amino, , ,  hoặc .

18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó R_1 là H, flo, clo, xyano, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl hoặc metoxy; R_c là metyl, oxetanyl, trifloetyl, benzoyl, xyclobutyl, hoặc

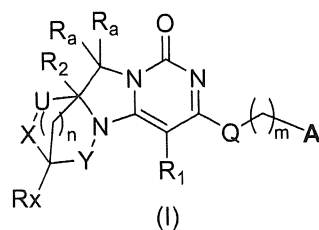
benzyl; R_x là H, xyano, flo, diflometyl, amino, , ,  hoặc .

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và 18, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm:





20. Hợp chất được thể hiện trong Công thức I, chất đồng phân đối ảnh của nó, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó:

n bằng 0 hoặc 2;

(1) khi n bằng 0,

R_2 là metyl hoặc etyl;

R_1 là H;

R_a độc lập là H;

m bằng 1 hoặc 2;

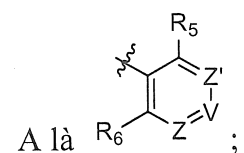
R_x là H;

Q là -O-;

X là -O-, hoặc -CH₂-;

Y là -CH₂-, hoặc vắng mặt;

U là -CH₂-;



Z là N hoặc CR₃;

Z' là N hoặc CR₄;

mỗi R₃, R₄, R₅, R₆ độc lập là H, xyano, hoặc halogen;

V là CR₉, trong đó R₉ là halogen, hoặc -O-W;

W là phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl và C₁₋₃ haloalkoxy,

(2) khi n bằng 2;

R_2 vắng mặt;

R_1 là H;

R_a độc lập là H;

m bằng 1 hoặc 2;

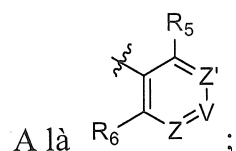
R_x là H;

Q là -O-;

X là -CH₂-, hoặc -OCH₂-;

Y vắng mặt;

U là -CH₂-;



Z là N hoặc CR₃;

Z' là N hoặc CR₄;

mỗi R₃, R₄, R₅, R₆ độc lập là H, xyano, hoặc halogen, trong đó khi R₃ và R₄ là halogen, W là pyrazolyl được chọn từ heteroaryl;

V là CR₉, trong đó R₉ là halogen, hoặc -O-W, trong đó khi R₉ là halogen, R₃ và R₄ là halogen, hoặc khi R₉ là halogen, R₃ là xyano và R₄ là H;

W là phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl và C₁₋₃ haloalkoxy.

21. Hợp chất theo điểm 20, trong đó:

n bằng 0, R₂ là metyl hoặc etyl;

R₁ là H;

R_a là H;

m bằng 1;

X là -O- hoặc -CH₂-.

22. Hợp chất theo điểm 20, trong đó:

n bằng 0;

R₁ là H;

R_a là H;

R_x là H;

Q là -O-;

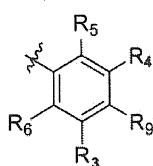
X là -O-, -CH₂;

Y là -CH₂-;

U là -CH₂-.

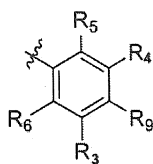
23. Hợp chất theo điểm 20, trong đó $n = 2$; và R₂ vắng mặt.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 20 đến 23, trong đó A là



, và mỗi R₃, R₄, R₅, R₆, R₉ độc lập là H, F hoặc xyano.

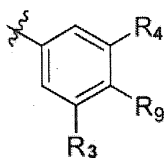
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 20 đến 23, trong đó A là



, mỗi R₃, R₄, R₅, R₆ độc lập là H, F hoặc xyano; R₉ là -O-W; W là

heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh hoặc phenyl, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ haloalkoxy, xyano, halogen và C₁₋₆ alkyl.

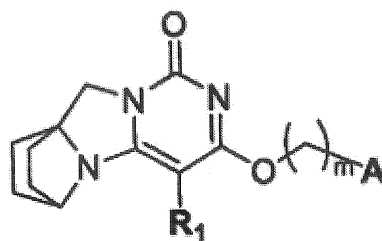
26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 20 đến 23, trong đó A là



, mỗi R₃ và R₄ độc lập là H, F hoặc xyano; R₉ là -O-W; và W là pyridyl,

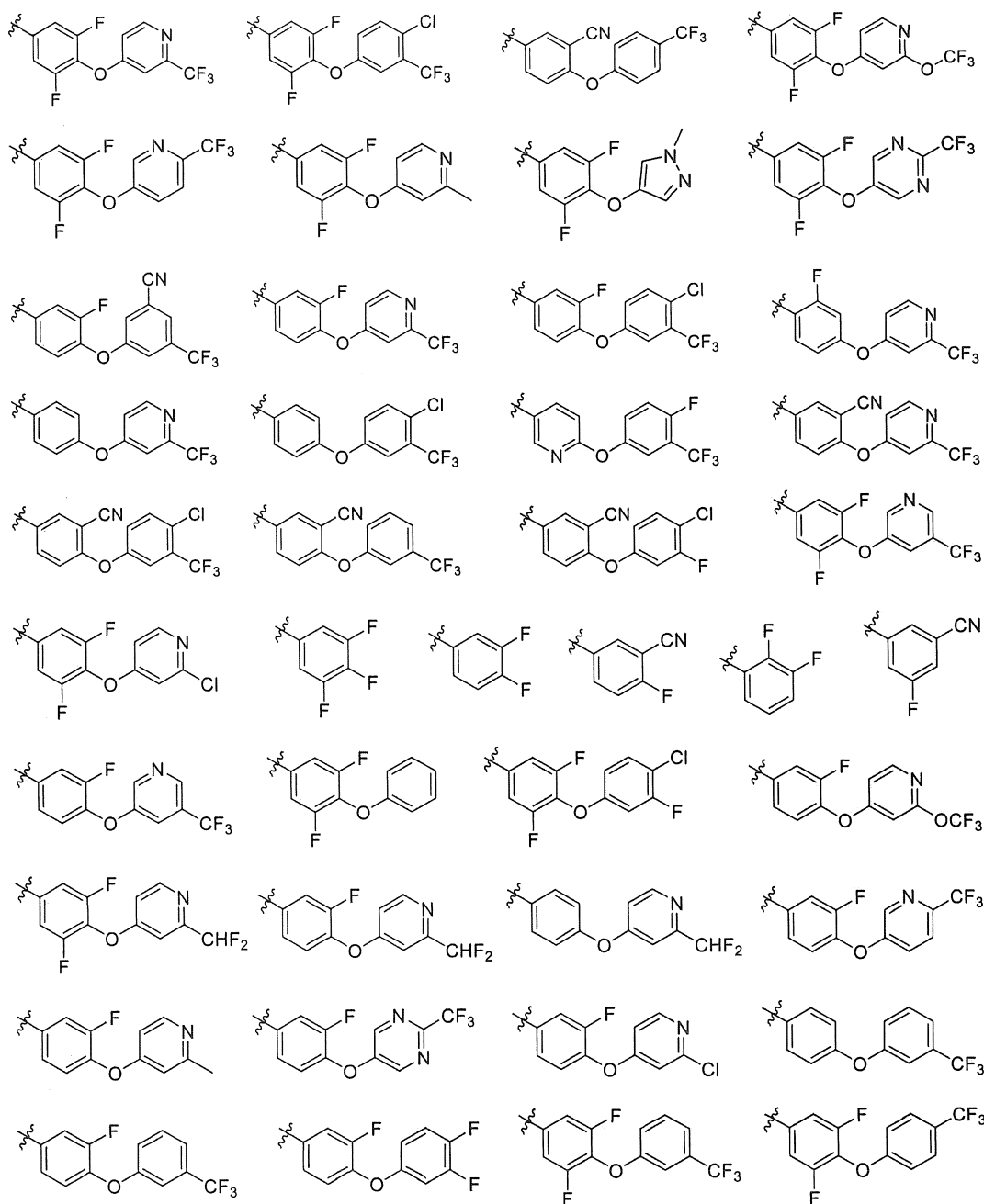
pyrimidinyl, pyrazolyl hoặc phenyl, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ các phần tử thế sau đây: halogen, xyano, CF₃, -OCF₃, CHF₂ và CH₃.

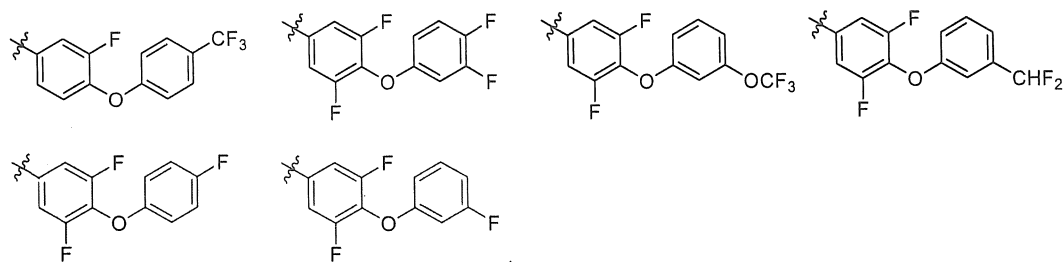
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 20 đến 23, là hợp chất sau đây



trong đó, R_1 là H và m và A là như định nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 20 đến 23.

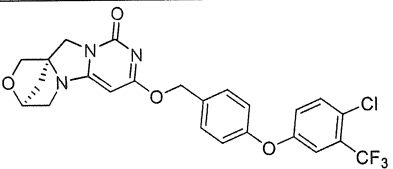
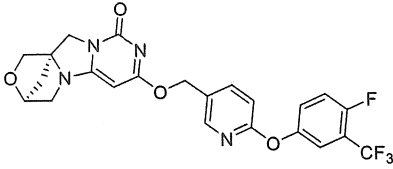
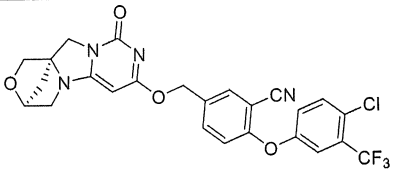
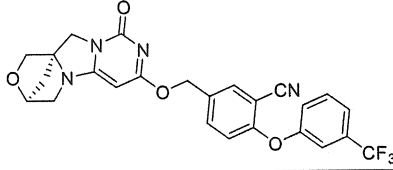
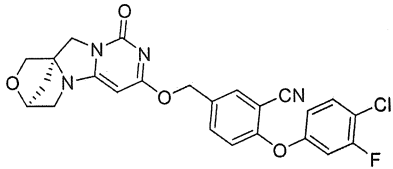
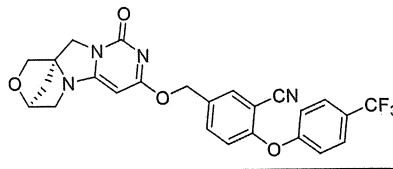
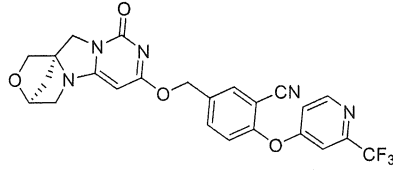
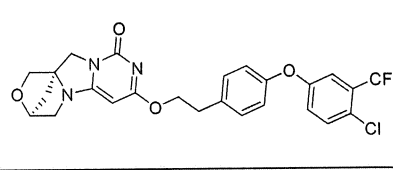
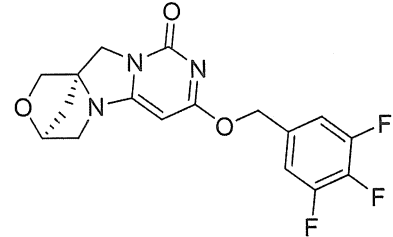
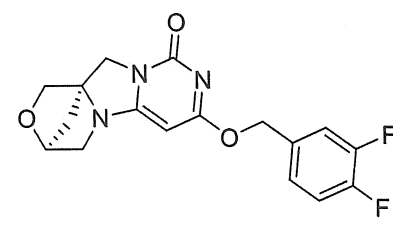
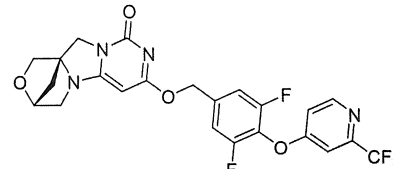
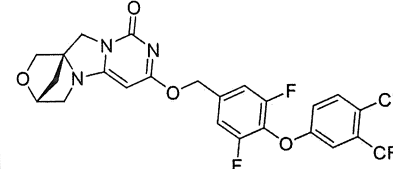
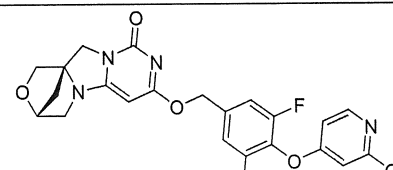
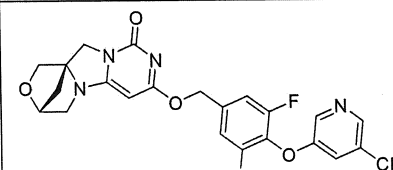
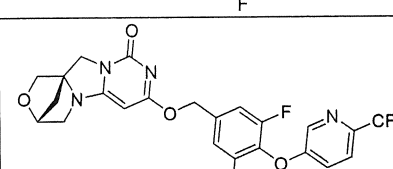
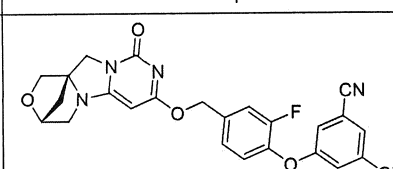
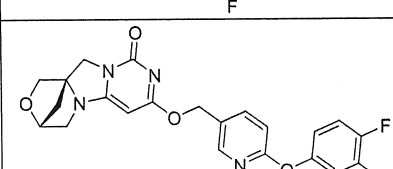
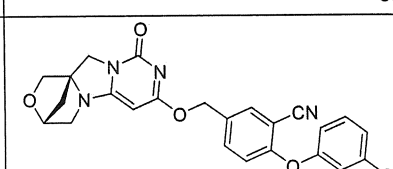
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 20 đến 23, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm:

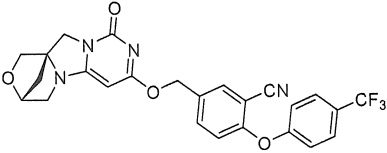
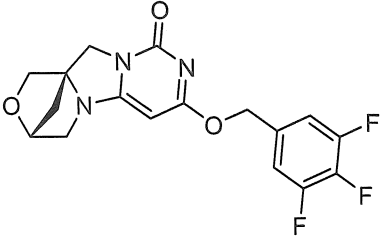
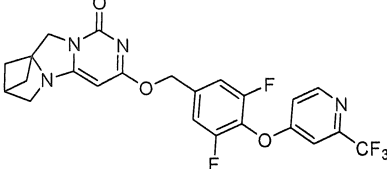
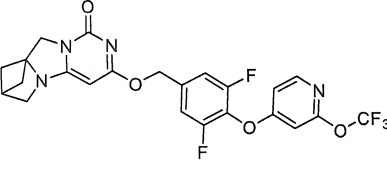
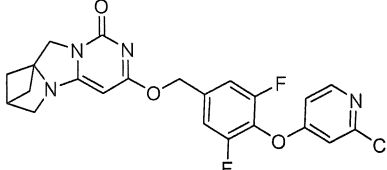
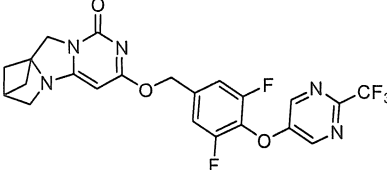
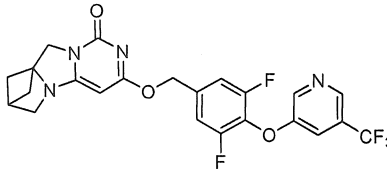
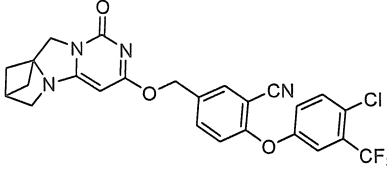
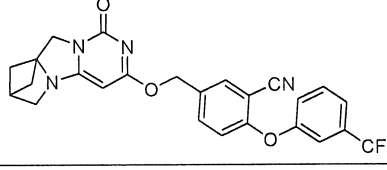
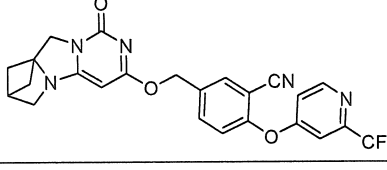
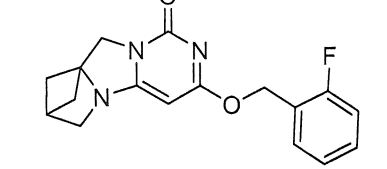
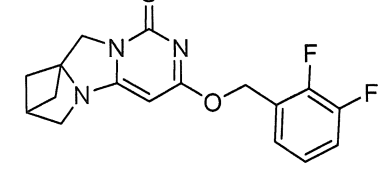
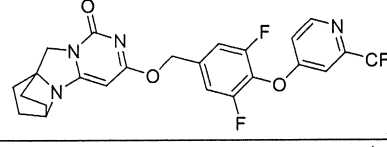
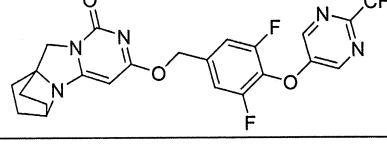
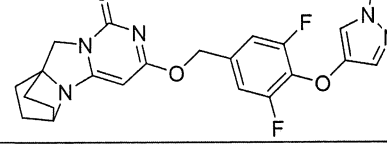
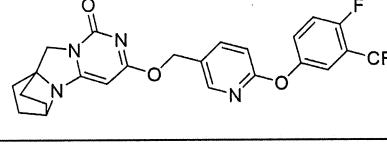
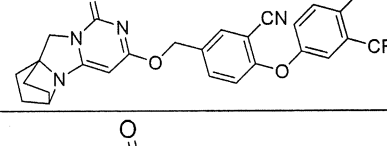
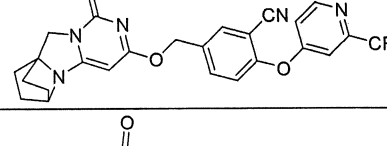
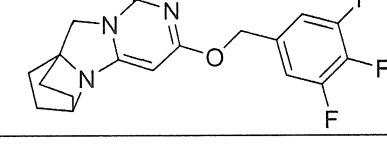
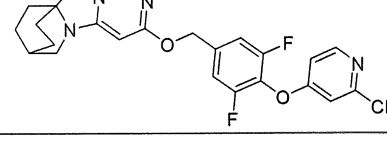




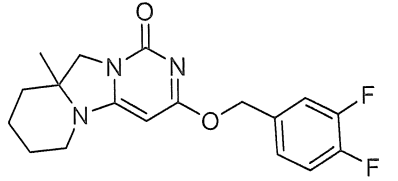
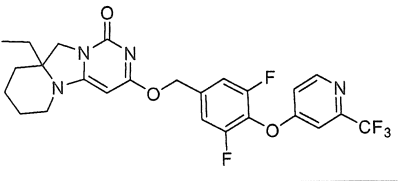
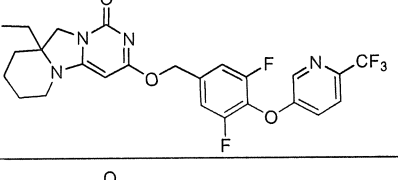
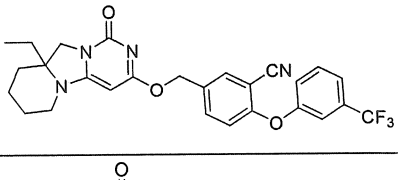
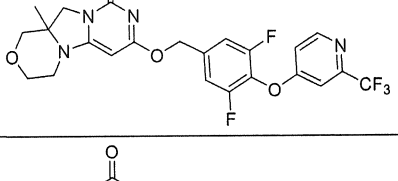
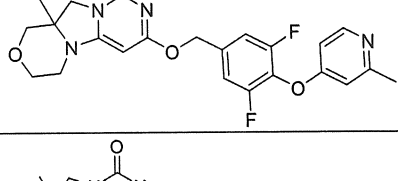
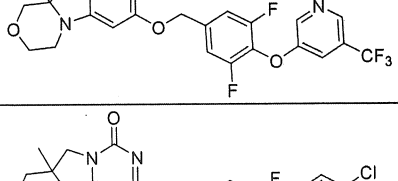
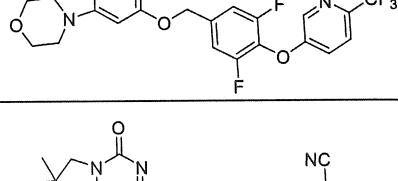
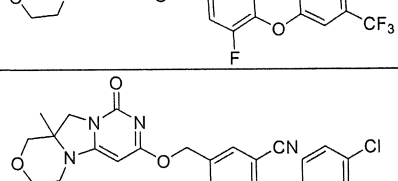
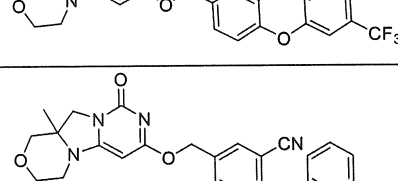
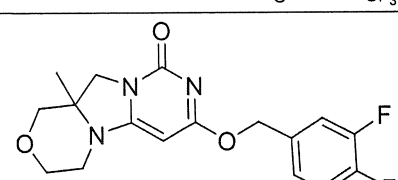
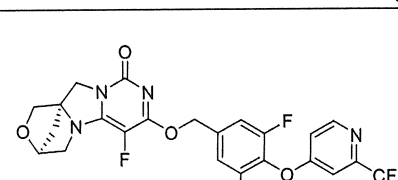
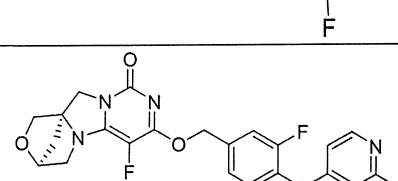
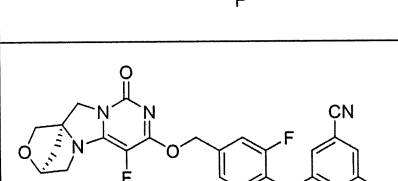
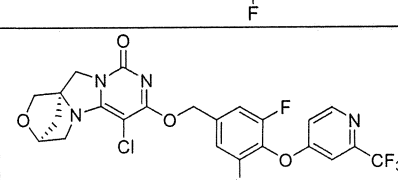
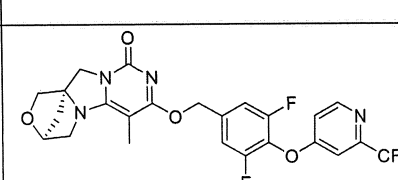
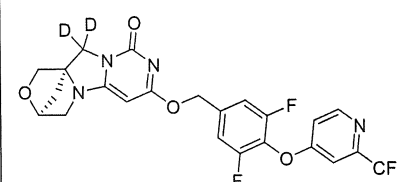
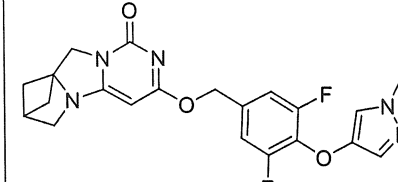
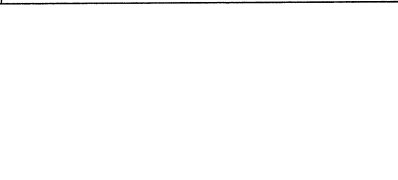
29. Hợp chất, trong đó hợp chất này là các hợp chất sau đây:

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
1		2	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	
14		15	

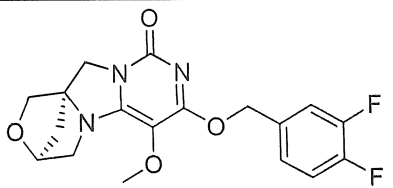
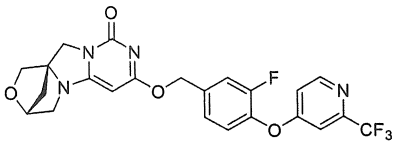
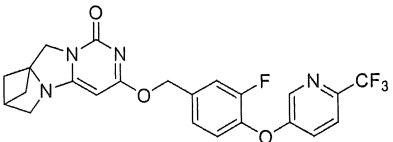
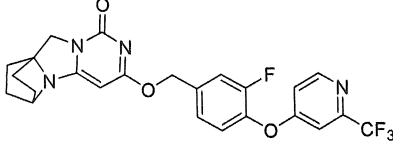
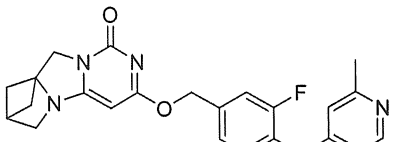
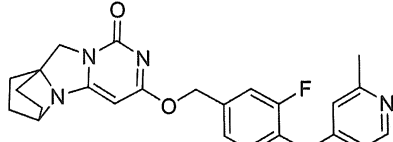
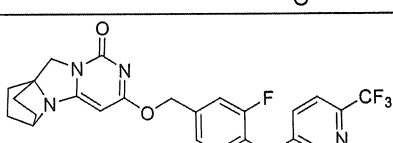
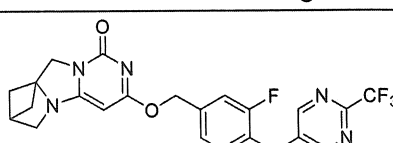
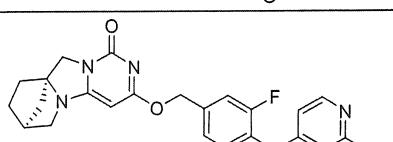
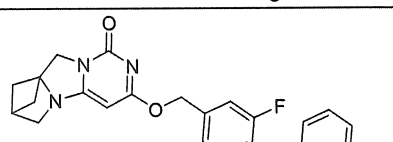
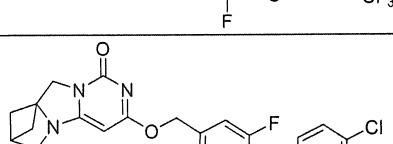
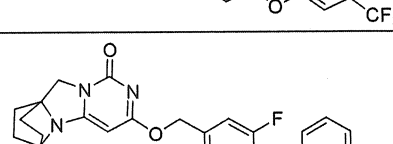
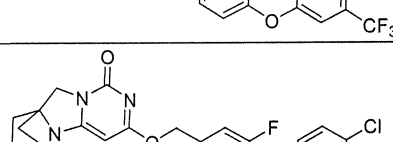
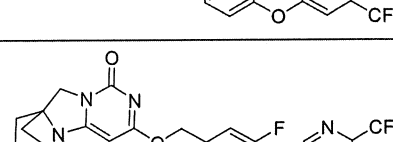
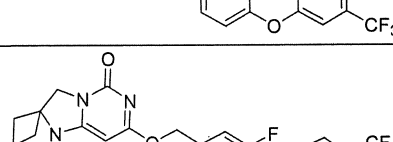
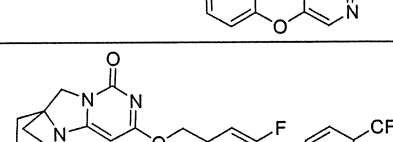
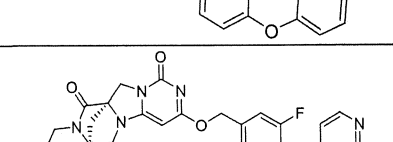
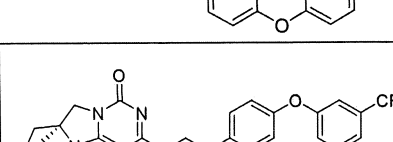
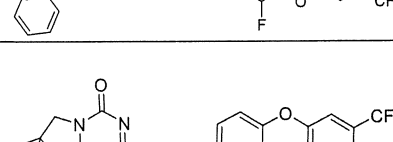
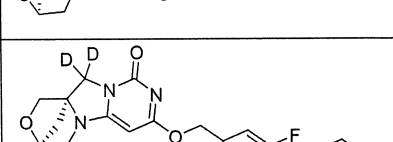
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	

34		35	
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	

54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	
72		73	

74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		88	
89		90	
91		92	
93		94	

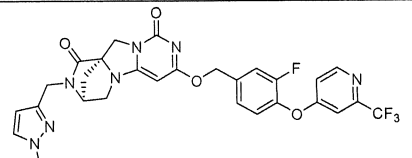
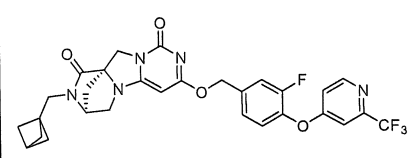
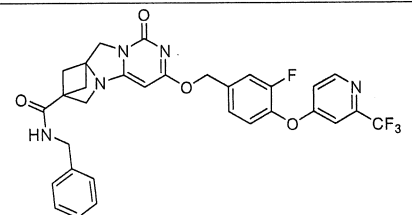
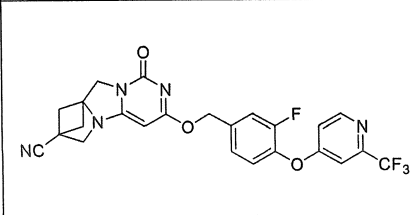
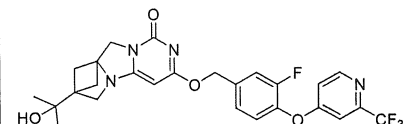
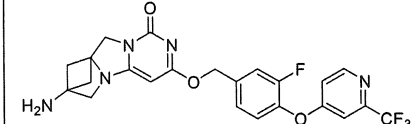
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

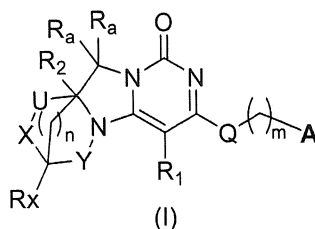
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

197		198	
199		200	
201		202	

30. Chế phẩm, đặc trưng ở chỗ chứa hợp chất, chất đồng phân đối ảnh của nó, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, và tá dược được dụng.

31. Hợp chất được thể hiện trong công thức I, chất đồng phân đối ảnh của nó, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó:

n bằng 1; và R_2 vắng mặt;

R_1 là H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, R_1 có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen;

R_a độc lập là H hoặc D;

m bằng 1 hoặc 2;

R_x là H, halogen, xyano, amino, C_{1-6} alkyl hoặc $-C(O)NR_bR_c$, R_x có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, heterocyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh;

Q là $-O-$;

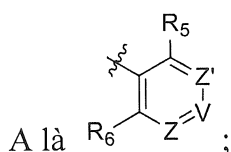
X là -O-, -CH₂-, hoặc -NR_c-;

R_b là H, C₁₋₆ alkyl;

R_c là L, L-C(O)-, hoặc L-CH₂-, trong đó L là H, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh, L có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: halogen, hoặc aryl từ 6 đến 10 cạnh;

Y là -CH₂-, hoặc -CH₂CH₂-;

U là -CH₂-, -C(O)-, hoặc vắng mặt;



Z là N hoặc CR₃;

Z' là N hoặc CR₄;

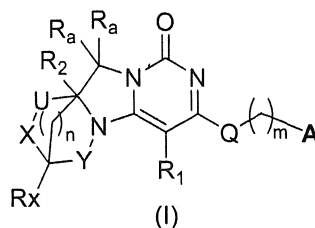
mỗi R₃, R₄, R₅, R₆ độc lập là H, xyano, halogen hoặc C₁₋₃ haloalkyl;

V là CR₉, trong đó R₉ là H, xyano, halogen, hoặc -O-W;

W là phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, xyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl và C₁₋₃ haloalkoxy;

để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến Lp-PLA₂.

32. Hợp chất được thể hiện trong công thức I, chất đồng phân đối ảnh của nó, chất đồng phân không đối quang của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó:

n bằng 1; và R₂ vắng mặt;

R_1 là H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, R_1 có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen;

R_a độc lập là H hoặc D;

m bằng 1 hoặc 2;

R_x là H, halogen, xyano, amino, C_{1-6} alkyl hoặc $-C(O)NR_bR_c$, R_x có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl từ 6 đến 10 cạnh;

Q là $-O-$;

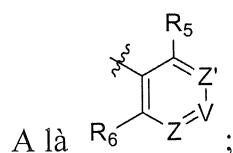
X là $-O-$, $-CH_2-$, hoặc $-NR_c-$;

R_b là H, C_{1-6} alkyl;

R_c là L, $L-C(O)-$, hoặc $L-CH_2-$, trong đó L là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl từ 3 đến 8 cạnh, aryl từ 6 đến 10 cạnh, L có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm sau đây: halogen, hoặc aryl từ 6 đến 10 cạnh;

Y là $-CH_2-$, hoặc $-CH_2CH_2-$;

U là $-CH_2-$, $-C(O)-$, hoặc vắng mặt;



Z là N hoặc CR_3 ;

Z' là N hoặc CR_4 ;

mỗi R_3 , R_4 , R_5 , R_6 độc lập là H, xyano, halogen hoặc C_{1-3} haloalkyl;

V là CR_9 , trong đó R_9 là H, xyano, halogen, hoặc $-O-W$;

W là phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế sau đây: halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} haloalkyl và C_{1-3} haloalkoxy;

để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh sau đây: biến chứng đái tháo đường, bệnh liên quan đến viêm thần kinh, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ hoặc chứng xơ vữa động mạch; trong đó

biến chứng đái tháo đường là bệnh võng mạc do đái tháo đường/phù hoàng điểm do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau thần kinh ngoại biên do đái tháo đường hoặc bệnh bàn chân do đái tháo đường.