(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) **1-0025921**

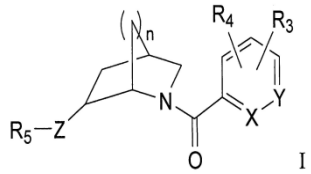
(51)[7] **C07D 487/08**; A61P 25/00; C07D 519/00; A61K 31/407; C07D 471/08

(13) **B**

(21) 1-2015-03361
(22) 12/03/2014
(86) PCT/US2014/024293 12/03/2014
(87) WO 2014/165070 A1 09/10/2014
(30) 61/780,378 13/03/2013 US
(45) 26/10/2020 391
(43) 25/02/2016 335A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) GELIN, Christine F. (US); LEBOLD, Terry P. (US); SHIREMAN, Brock T. (US); ZIFF, Jeannie M. (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT HAI VÒNG ĐƯỢC THẾ CHỨA NITƠ Ở VỊ TRÍ 2 (2-AZABICYCLE) DÙNG LÀM CÁC CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ OREXIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:



I

trong đó X là N hoặc CR_1; Y là N hoặc CR_2; R_1 là H, alkoxy, halo, triazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazol, oxadiazolyl, hoặc pyrazolyl; R_2 là H, alkyl, alkoxy, hoặc halo; Z là NH hoặc O; R_3 là H, alkyl, alkoxy, halo, hoặc triazolyl; R_4 là H hoặc alkyl; hoặc R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh; R_5 là pyridyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó pyridyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc alkyl; và n là 1 hoặc 2. Các phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I cũng được mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa các hợp chất có công thức I.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hai vòng được thế chứa nitơ ở vị trí 2 (2-azabicyclic), dược phẩm chứa nó và phương pháp điều chế hợp chất này. Các hợp chất này được dùng để điều biến thụ thể orexin để điều trị các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh do hoạt tính của thụ thể orexin gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự truyền tín hiệu orexin/hypocretin được thực hiện qua trung gian là hai thụ thể và hai chất chủ vận peptit. Các peptit (orexin-A và orexin-B) là các sản phẩm phân cắt của cùng một gen, pre-pro orexin. Trong hệ thần kinh trung ương, các nơron sản xuất pre-pro orexin chỉ được thấy trong các nhân biên vòm, phần não tủy phía lưng, và vùng dưới đồi bên (Peyron et al., 1998, *J. Neurosci.* 18: 9996-10015). Các tế bào tiết orexin trong các vùng này nhô đến nhiều khu vực của não, kéo dài mỏ đến các hành khứu giác và đuôi đến tủy sống (Van den Pol, 1999, *J. Neurosci.* 19: 3171-3182).

Các orexin liên kết với hai thụ thể ái lực cao, được gọi là các thụ thể orexin-1 và orexin-2. Các thụ thể orexin-1 và orexin-2 được ghép G-protein, bảy thụ thể xuyên màng mà chung nhau độ tương đồng trình tự axit amin trên 64%. Cả hai thụ thể thường kích thích, đáp ứng tế bào chung với sự kích hoạt của thụ thể do orexin gây ra tăng lên trong canxi nội bào. Sự tương đồng giữa các gen cùng nguồn là cao và không có sự khác biệt về dược lý nào được biết đến. Orexin-A và -B thường được coi là các phối tử ngang nhau đối với thụ thể orexin-2 nhưng orexin-B được cho là phối tử yếu hơn orexin-A 5 đến 100 lần tại thụ thể orexin-1 (Sakurai et al., 1998, *Cell* 92: 573-585; Ammoun et al., 2003, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305: 507-514).

Nhiều vùng của não có biểu hiện khá chọn lọc của các thụ thể orexin-1 hoặc orexin-2 (Marcus et al., 2001, *J. Comp Neurology* 435, 6-25; Trivedi et al., 1998, *FEBS Letters*, 438, 71-75). Các thụ thể orexin-1 chọn lọc đối với hệ limbic (nhân đệm của

trong nhân lục. Ngược lại, thụ thể orexin-2 gần như là thụ thể orexin duy nhất trong các nơron tiết histamin trong các nhân củ núm mà đóng vai trò quyết định trong việc thúc đẩy thức giấc; trong các nơron nhân cận não thất và các nhân gần cánh tay. Trong các vùng não khác như đường đan phía lưng, vùng não giữa hoặc vỏ não trước trán cả hai thụ thể này đều cùng biểu hiện.

Sự phân bố rộng của các tế bào sản xuất orexin trong CNS, cũng như các tế bào biểu hiện thụ thể orexin, cho thấy sự liên quan của orexin trong nhiều chức năng sinh lý, bao gồm nạp năng lượng và chuyển hóa, điều tiết sự thức giấc và ngủ, sự kích hoạt giao cảm và đáp ứng stress (de Lecea, 2012, *Progress trong Brain Research*, 198, 15-24; Kukkonen, 2013, *Am J. Physiol. Cell Physiol.*, 304, C2-C32). Orexin cũng đóng vai trò chính trong việc điều hòa sự vận động và khoái cảm kết hợp với sự hấp thụ thức ăn và lạm dụng thuốc (Mahler et al., 2012, *Progress trong Brain Research*, 198, 79-121).

Một vài bằng chứng chỉ ra rằng hệ orexin là chất điều biến quan trọng của chu kỳ đánh thức. Loại gặm nhấm được dùng orexin qua đường trong não thất mất nhiều thời gian hơn để tỉnh giấc (Piper et al., 2000, *J. Neurosci.* 12: 726-730). Các tác động qua trung gian orexin đối với chu kỳ đánh thức được liên kết với các phần nhô ra đến các nơron tiết histamin trong các nhân củ núm (Yamanaka et al., 2002, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 290: 1237-1245). Loài gặm nhấm mà có gen pre-pro orexinbị giết, hoặc có các nơron tiết orexin đã bị giết chết, thể hiện chu kỳ ngủ/thức bị thay đổi tương tự như chứng ngủ rũ (Chemelli et al., 1999, *Cell* 98: 437-451; Hara et al., 2001, *Neuron* 30: 345-354). Chó mắc chứng ngủ rũ đã được thể hiện là có các thụ thể orexin-2 đột biến hoặc không chức năng (Lin et al., 1999, *Cell* 98: 365-376). Sự truyền tín hiệu như là mục tiêu cho các liệu pháp thúc đẩy giấc ngủ tiếp tục được phê duyệt về mặt lâm sàng bởi các phát hiện về mức orexin giảm dần và sự mất nơron tiết orexin ở những người bệnh có cơn ngủ kịch phát (Mignot et al., 2001, *Am. J. Hum. Genet.* 68: 686-699; Minot & Thorsby, 2001, *New England J. Med.* 344: 692) hoặc, trong các trường hợp hiếm, đến các đột biến trong gen orexin-2 (Peyron et al., 2000, *Nở nhiệt độure Med.* 6: 991-997). Rối loạn chu kỳ ngủ-thức do đó có khả năng là mục tiêu đối với hoạt tính của chất điều biến thụ thể orexin-2. Ví dụ về các rối loạn ngủ-thức mà có thể được điều trị bởi các chất chủ vận hoặc các chất điều biến khác mà điều chỉnh tăng các quá trình qua trung gian orexin-2 bao gồm chứng ngủ rũ, hiện tượng mệt phờ vì

máy bay (sự buồn ngủ) và các rối loạn giấc ngủ thứ phát do rối loạn thần kinh như trầm cảm. Ví dụ về các rối loạn mà có thể được điều trị bằng các chất đối kháng hoặc các chất điều biến khác mà điều chỉnh tăng các quá trình qua trung gian orexin-2 bao gồm chứng mất ngủ, hội chứng chân không yên, hiện tượng mệt phờ vì máy bay (chứng mất ngủ) và các rối loạn giấc ngủ thứ phát do rối loạn thần kinh như chứng điên, tâm thần phân liệt, hội chứng đau và tương tự.

Bằng chứng được thu thập để chứng minh sự liên quan rõ ràng của sự truyền tín hiệu orexin trong các đường khoái cảm kết hợp với sự phụ thuộc vào thuốc (Mahler et al., 2012, *Progress trong Brain Research*, 198, 79-121). Các nơron tiết orexin gửi các hình ảnh tái tạo tương phản đến vùng não giữa và các vùng não khác tham gia vào quá trình khoái cảm. Các phối tử orexin qua trung gian là hành vi khoái cảm và đối kháng các tác dụng này bằng chất đối kháng thụ thể orexin-1 chon lọc trong nhiều mô hình nghiện cận lâm sàng cho thấy rằng các hoạt động này được qua trung gian là thụ thể orexin-1. Cụ thể, chất đối kháng orexin-1 chọn lọc làm suy giảm sự ưu tiên và sự hồi phục vị trí có điều kiện mocphin (Harris et al., 2005, *Nở nhiệt độure*, 437, 556-5599; Narita et al., 2006, *J Neurosci.*,26, 398-405; Harris et al., 2007, *Behav Brain Res*, 183, 43-51), sự hồi phục cocain do stress gây ra, độ dẻo hành vi và tiếp hợp do cocain gây ra (Borgland et al., 2006, *Neuron*, 49, 589-601), và sự hấp thụ và sự hồi phục etanol do tâm trạng và stress gây ra (Lawrence et al., 2006, *Br J Pharmacol*, 148, 752-759), ngoài việc làm suy giảm sự cai morphin kết tủa (Sharf et al., 2008, *Biol Psychiatry*, 64, 175-183) và sự tự dùng nicotin (Hollander et al., 2008, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105, 19480-19485). Nghiên cứu khác gần đây cũng cho thấy vai trò đối với OX2R (Shoblock et al., 2011, *Psychopharmacology*, 215, 191-203).

Vai trò của orexin trong hành vi cảm xúc phức tạp hơn cũng nổi lên (Johnson et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 133-161). Những thay đổi về mức orexin trong những người bệnh mắc chứng hoảng sợ và rối loạn stress sau chấn thương được lưu ý là có các thay đổi về sự xuất hiện của các hành vi lo lắng ở những người bệnh có cơn ngủ kịch phát (Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115; Fortuyn et al., 2010, *General Hospital Psychiatry*, 32, 49–56; Strawn et al., 2010, *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1001–1007). Sự truyền lactat hoặc sự tăng cacbondioxit-huyết, mà gây ra chứng hoảng sợ ở người, được sử dụng làm mẫu động

vật mắc chứng hoảng sợ, kích hoạt các nơron orexin trong vùng dưới đồi vòm biên. Sự kích hoạt này tương quan với sự lo lắng trong thử nghiệm tương tác xã hội hoặc thực nghiệm mở. Sự phong bế sự truyền tín hiệu orexin bằng chất đối kháng thụ thể siRNA hoặc orexin-1 chọn lọc làm suy giảm các đáp ứng kiểu hoảng sợ với lactat (Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115; Johnson et al., 2012, *Neuropsychopharmacology*, 37, 1911, 1922).

Mức orexin trong dịch não tủy (Cerebral spinal fluid-CSF) là thấp hơn ở những người bệnh bị trầm cảm hoặc muốn tự sát, và mức orexin tỷ lệ nghịch với mức độ nghiêm trọng của bệnh (Brundin et al., 2007, *European Neuropsychopharmacology*, 17, 573-579; Salomon et al., 2003, *Biol Psychiatry*,54, 96-104). Sự tương quan dương giữa thụ thể orexin-1 mRNA trong hạch hạt nhân và hành vi trầm cảm trong thử nghiệm bơi cưỡng ép ở chuột đã được báo cáo (Arendt, 2013, *Behavioral Neuroscience*, 127, 86-94).

Hệ orexin cũng tương tác với các hệ dopamin ở não. Sự tiêm orexin trong não thất ở chuột làm tăng hoạt động vận động, chải lông và chứng rập khuôn; các tác động hành vi này được đảo ngược bởi sự dùng các chất đối kháng thụ thể dopamin D2 (Nakamura et al., 2000, *Brain Res*. 873: 181-187). Do đó, các chất điều biến orexin có thể là có tác dụng điều trị nhiều rối loạn thần kinh khác nhau; ví dụ, các chất chủ vận hoặc các chất điều chỉnh tăng để điều trị chứng căng trương lực, các chất đối kháng hoặc các chất điều chỉnh giảm để điều trị bệnh Parkinson, hội chứng Tourette, lo lắng, mê sảng và chứng mất trí.

Các orexin và các thụ thể của chúng đã được phát hiện trong các đám rối cơ ruột và dưới niêm mạc của hệ thần kinh ruột, trong đó các orexin đã được thể hiện là làm tăng tính vân động *in vitro* (Kirchgessner & Liu, 1999, *Neuron* 24: 941-951) và kích thích sự tiết axit dạ dày *in vitro* (Takahashi et al., 1999, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 254: 623-627). Các tác động của orexin đối với ruột có thể được dẫn động bởi hình ảnh tái tạo qua thần kinh phế vị (van den Pol, 1999, *supra*), khi thủ thuật cắt thần kinh phế vị hoặc atropin ngăn cản tác động của việc tiêm orexin trong não thất đối với sự tiết axit dạ dày (Takahashi et al., 1999, *supra*). Các chất đối kháng thụ thể orexin hoặc các chất điều chỉnh xuống của các hệ qua trung gian thụ thể orexin là các cách điều trị tiềm năng đối với bệnh viêm loét, hội chứng ruột kích thích, tiêu chảy và trào ngược dạ dày.

Trọng lượng cơ thể cũng có thể bị tác động bởi sự điều chỉnh sự thèm ăn và sự chuyển hóa qua trung gian orexin. Một số tác dụng của orexin đối với sự chuyển hóa có thể được qua trung gian trong ruột, trong đó, như đã đề cập, các orexin làm thay đổi tính vận động trong dạ dày và sự tiết axit trong dạ dày. Do đó, các chất đối kháng orexin hữu dụng để điều trị thừa cân hoặc béo phì và các tình trạng bệnh liên quan đến thừa cân hoặc béo phì, như kháng insulin/đái tháo đường typ II, tăng lipit máu, sỏi mật, bệnh viêm họng, chứng tăng huyết áp, khó thở, chứng tim đập nhanh, vô sinh, ngưng thở khi ngủ, đau lưng và khớp, căng giãn tĩnh mạch và viêm xương khớp mạn tính. Ngược lại, chất chủ vận orexin hữu dụng trong việc điều trị nhẹ cân và các tình trạng bệnh liên quan như huyết áp thấp, nhịp tim chậm, mất kinh, và vô sinh liên quan, và các rối loạn liên quan đến việc ăn uống như chứng chán ăn và chứng cuồng ăn vô độ.

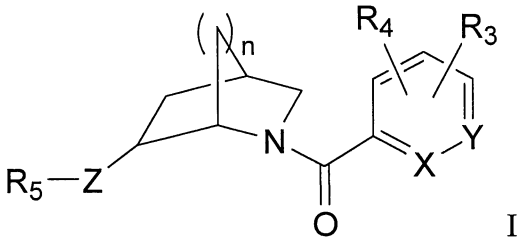
Orexin được dùng trong não thất đã được thấy là làm tăng áp suất động mạch và nhịp tim ở các động vật di chuyển tự do (thức) (Samson et al., 1999, *Brain Res.* 831: 248-253; Shirasaka et al., 1999, *Am. J. Physiol.* 277: R1780-R1785) và ở các động vật được gây mê bằng uretan (Chen et al., 2000, *Am. J. Physiol.* 278: R692-R697), với các kết quả tương tự. Do đó, các chất chủ vận thụ thể orexin có thể là các chất dự phòng cho sự điều trị chứng huyết áp thấp, nhịp tim chậm và suy tim liên quan đến nhịp tim chậm, trong khi đó các chất đối kháng thụ thể orexin có thể hữu dụng để điều trị chứng tăng huyết áp, chứng tim đập nhanh và các rối loạn nhịp tim khác, chứng đau thắt ngực và suy tim cấp.

Từ những vấn đề nêu trên, có thể thấy rằng sự tìm ra các chất điều biến thụ thể orexin, sẽ có lợi rất lớn trong việc phát triển các chất trị liệu để điều trị nhiều rối loạn khác nhau mà được qua trung gian là các hệ thụ thể này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chất điều biến thụ thể orexin hữu dụng để điều trị các rối loạn khác nhau do thụ thể này gây ra.

Để đạt được mục đích trên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

trong đó X là N hoặc CR_1; Y là N hoặc CR_2; R_1 là H, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl; R_2 là H, alkyl, alkoxy, hoặc halo; Z là NH, N–CH_3, N–CH_2CH_3, N–CH_2-xyclopropyl, N-C(=O)CH_3, N–$CH_2CH_2OCH_3$ hoặc O; R_3 là H, alkyl, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl; R_4 là H hoặc alkyl; hoặc R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh; R_5 là pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl, trong đó pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế lên đến hai nhóm được chọn từ halo, alkoxy, hydroxymetyl và alkyl; và n là 1 hoặc 2, Các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất có công thức I cũng được đề cập đến, cũng như các muối dược dụng.

Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I cũng được mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của các hợp chất có công thức I. Các phương pháp sử dụng hợp chất của sáng chế cũng được mô tả trong sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 mô tả chương trình Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program (ORTEP), được thể hiện ở mức xác suất 40%, của một phương án theo sáng chế, ví dụ 13.

Fig.2 mô tả ORTEP, được thể hiện ở mức xác suất 40%, của một phương án theo sáng chế, ví dụ 14.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện của sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu rõ một cách đầy đủ khi dựa vào phần mô tả dưới đây, bao gồm các thuật ngữ sau đây và các ví dụ đi kèm.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Theo một số phương án, nhóm alkyl là nhóm C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl là nhóm C_1-C_4 alkyl. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và các nhóm, mà người có trình độ trong bình trong lĩnh vực và các nội dung được nêu ra ở đây, sẽ coi là tương đương với ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ đã nêu ở trên. Các nhóm alkyl theo sáng chế có thể được thế bằng, ví dụ, các nguyên tử halogen. Một ví dụ về phần tử thế là flo. Các nhóm alkyl được thế ưu tiên theo sáng chế bao gồm các nhóm alkyl được trihalogen hóa như các nhóm triflometyl.

Các nhóm alkyl theo sáng chế cũng có thể là để chỉ các gốc “xycloalkyl”. Xycloalkyl để chỉ các nhóm hydrocacbon đơn vòng, không thơm có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-metylxyclopropyl, 2-metylxyclopentyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy" bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh với oxy tận cùng liên kết nhóm alkyl với phần còn lại của phân tử. Theo một số phương án, nhóm alkoxy là nhóm C_1-C_6 alkoxy. Theo một số phương án, nhóm alkoxy là nhóm C_1-C_4 alkoxy. Alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentoxy và vv.

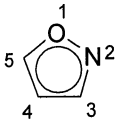
Thuật ngữ “vòng aryl” thể hiện cấu trúc vòng hydrocacbon vòng đơn hoặc vòng đôi thơm. Vòng aryl có thể có 6 hoặc 10 nguyên tử cacbon trong vòng.

Thuật ngữ "halogen" thể hiện clo, flo, brom, hoặc iot. Thuật ngữ "halo" thể hiện clo, flo, bromo, hoặc iodo.

Thuật ngữ “vòng heteroaryl” thể hiện cấu trúc vòng thơm vòng đơn hoặc vòng đôi bao gồm nguyên tử cacbon và có đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ,

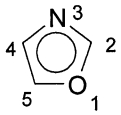
oxy, và lưu huỳnh. Vòng heteroaryl có thể bao gồm tổng cộng 5, 6, 9, hoặc 10 nguyên tử trên vòng.

Thuật ngữ "isoxazolyl" thể hiện các gốc sau đây:



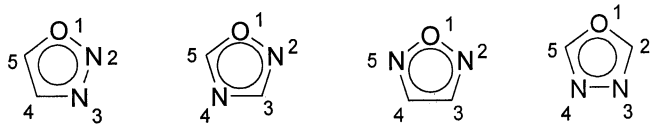
Gốc isoxazolyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon ở vị trí 3, 4, hoặc 5. Các nhóm isoxazolyl theo sáng chế có thể tùy ý được thế bằng, ví dụ, một hoặc hai nhóm alkyl, ví dụ, một hoặc hai nhóm metyl.

Thuật ngữ "oxazolyl" thể hiện các gốc sau đây:



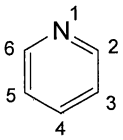
Gốc oxazolyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "oxadiazolyl" thể hiện gốc 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, hoặc 1,3,4-oxadiazol:



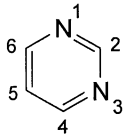
Các gốc oxadiazolyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon hoặc nitơ. Trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế, các nhóm "oxadiazolyl" có thể được thế bằng nhóm alkyl hoặc halo, tốt hơn là nhóm metyl.

Thuật ngữ "pyridyl" thể hiện các gốc sau đây:



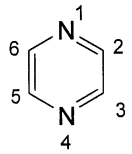
Các gốc pyridyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6,

Thuật ngữ "pyrimidinyl" thể hiện các gốc sau đây:



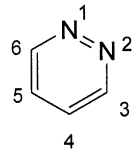
Gốc pyrimidinyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon ở vị trí 2, 4, 5 hoặc 6. Trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế, các nhóm "pyrimidinyl" theo sáng chế có thể được thế bằng halogen, ví dụ flo, hoặc alkyl, ví dụ metyl.

Thuật ngữ "pyrazinyl" thể hiện các gốc sau đây:



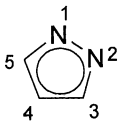
Gốc pyrazinyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon ở vị trí 2, 3, 5 hoặc 6.

Thuật ngữ "pyridazinyl" thể hiện các gốc sau đây:



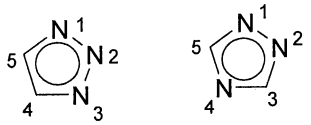
Gốc pyridazinyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon ở vị trí 3, 4, 5, hoặc 6.

Thuật ngữ "pyrazolyl" thể hiện các gốc sau đây:



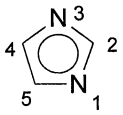
Gốc pyrazolyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon ở vị trí 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Các gốc pyrazolyl theo sáng chế có thể tùy ý được thế bằng, ví dụ, một hoặc hai nhóm alkyl, ví dụ, một hoặc hai nhóm metyl.

Thuật ngữ "triazolyl" thể hiện gốc 1,2,3-triazol hoặc gốc 1,2,4-triazol:



Các gốc triazolyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử của nó.

Thuật ngữ "imidazolyl" thể hiện các gốc sau đây:

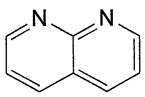


Gốc imidazolyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon ở vị trí 2, 4 hoặc 5, hoặc qua nguyên tử nitơ N-1. Các nhóm imidazolyl theo sáng chế có thể tùy ý được thế bằng, ví dụ, một hoặc hai nhóm alkyl, ví dụ, một hoặc hai nhóm metyl.

Thuật ngữ "thiazolyl" thể hiện các gốc sau đây:

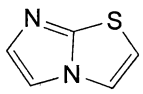
Gốc thiazolyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon. Các nhóm thiazolyl theo sáng chế có thể tùy ý được thế bằng, ví dụ, một hoặc hai nhóm alkyl, ví dụ, một hoặc hai nhóm metyl.

Thuật ngữ "naphtyridinyl" thể hiện các gốc sau đây:



Gốc naphtyridinyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon. Các nhóm naphtyridinyl theo sáng chế có thể tùy ý được thế bằng, ví dụ, một hoặc hai nhóm alkyl, ví dụ, một hoặc hai nhóm metyl, hoặc các nhóm halo.

Thuật ngữ "imidazothiazolyl" thể hiện các gốc sau đây:



Gốc imidazothiazolyl có thể được gắn qua một nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon. Các nhóm imidazothiazolyl theo sáng chế có thể tùy ý được thế bằng, ví dụ, một hoặc hai nhóm alkyl, ví dụ, một hoặc hai nhóm metyl.

"Dược dụng" có nghĩa được phê chuẩn hoặc có thể được phê duyệt bởi cơ quan quản lý của Bang hoặc chính phủ liên bang hoặc cơ quan tương ứng ở các nước ngoài nước Mỹ, hoặc các nước được liệt kê trong Dược thư của Mỹ hoặc dược thư được thừa nhận chung khác để sử dụng cho động vật, và cụ thể hơn là cho người.

"Muối dược dụng" dùng để chỉ muối của hợp chất theo sáng chế mà dược dụng và có hoạt tính dược mong muốn của hợp chất gốc. Cụ thể, các muối mà không độc có thể là các muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ và các muối cộng bazơ. Cụ thể, các muối như vậy bao gồm: (1) các muối cộng axit, được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự; hoặc được tạo thành với các axit vô cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit sucxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit 3- (4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axt metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etan-disulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo[2,2,2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetyl axetic, axit tertiary butylaxetic, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphthoic, axit salixylic, stearic axit, axit muconic, và các axit tương tự; hoặc (2) các muối được tạo thành khi proton axit tồn tại trong hợp chất gốc là được thay thế bởi ion kim loại, ví dụ ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ hoặc ion nhôm; hoặc kết hợp với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglucamin và các chất tương tự. Các muối còn bao gồm, chỉ để làm ví dụ, natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và các chất tương tự; và khi hợp chất chứa chức bazơ, các muối của các axit không độc hữu cơ hoặc vô cơ, như hydroclorua, hydrobromua, tartrat, mesylat, axetat, maleat, oxalat và các chất tương tự.

"Tá dược lỏng dược dụng" là để chỉ chất pha loãng, chất bổ trợ, tá dược hoặc chất mang mà hợp chất theo sáng chế được dùng cùng với nó. "Tá dược dược dụng " dùng để chỉ chất mà không độc, dung nạp được về mặt sinh học, và thích hợp về mặt sinh học để dùng cho đối tượng; như chất trơ, được bổ sung vào dược phẩm hoặc theo cách khác được dùng như tá dược lỏng, chất mang, hoặc chất pha loãng để thuận tiện cho việc dùng chất và có thể tương thích với chất. Ví dụ về các tá dược bao gồm canxi

cacbonat, canxi phosphat, các loại đường khác nhau và các loại tinh bột, các dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật, và các polyetylen glycol.

"Đối tượng" bao gồm con người. Thuật ngữ "con người," "người bệnh," và "đối tượng" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này.

"Điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ là để chỉ, theo một phương án, làm thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn (tức là, kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của chúng). Theo phương án khác, "điều trị" hoặc "sự điều trị" là để chỉ làm thuyên giảm ít nhất một thông số thể chất, mà có thể đối tượng không nhận thấy rõ. Theo phương án khác nữa, "điều trị" hoặc "sự điều trị" là để chỉ sự điều biến bệnh hoặc chứng rối loạn, hoặc là về mặt thể chất, (ví dụ, làm ổn định triệu chứng có thể thấy rõ), về mặt sinh lý (ví dụ, làm ổn định thông số thể chất) hoặc cả hai. Theo một phương án khác nữa, "điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ sự trì hoãn khởi phát của bệnh hoặc chứng rối loạn.

Trong các phương pháp điều trị theo sáng chế, lượng hữu hiệu trị liệu của dược chất theo sáng chế được dùng cho đối tượng mắc hoặc được chuẩn đoán là mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. "Lượng hữu hiệu trị liệu" có nghĩa là lượng hoặc liều lượng đủ để mang lại lợi ích trị liệu hoặc phòng bệnh thông thường ở người bệnh cần điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chỉ định. Lượng hữu hiệu hoặc liều lượng của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường như tạo mẫu, các nghiên cứu tăng dần liều lượng hoặc các thử nghiệm lâm sàng và bằng cách xem xét các yếu tố thông thường, ví dụ, phương thức dùng hoặc đường dùng hoặ phân phối thuốc, động dược học của hợp chất, mức nghiêm trọng và tiến trình của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp trước đó hoặc đang dùng của đối tượng, tình trạng sức khỏe và đáp ứng thuốc của đối tượng, và quyết định của bác sỹ điều trị. Ví dụ về liều lượng là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 200mg hợp chất trên kg trọng lượng cơ thể của đối tượng trên một ngày, tốt hơn là khoảng từ 0,05 đến 100mg/kg/ngày, hoặc khoảng từ 1 đến 35mg/kg/ngày, ở các đơn vị liều lượng đơn hoặc chia liều (ví dụ, BID, TID, QID). Đối với người 70kg, khoảng ví dụ cho lượng liều lượng thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 7g/ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2,5 g/ngày.

"Các hợp chất theo sáng chế," và các diễn đạt tương đương có nghĩa là bao hàm các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, diễn đạt này bao gồm các muối dược dụng, và các solvat, ví dụ các hydrat, nếu ngữ cảnh cho phép. Tương tự, sự viện dẫn đến các hợp chất trung gian, bất chấp bản thân chúng có được yêu cầu bảo hộ hay không, có nghĩa là bao hàm các muối của chúng, và các solvat nếu ngữ cảnh cho phép.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "biến thể đồng vị" dùng để chỉ hợp chất mà chứa tỷ lệ không tự nhiên của các đồng vị tại một hoặc nhiều hơn một nguyên tử mà cấu thành hợp chất đó. Ví dụ, "biến thể đồng vị" của hợp chất có thể được đánh dấu đồng vị phóng xạ, tức là, chứa một hoặc nhiều đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ, như nêu trong ví dụ, deuteri (^{2}H hoặc D), cacbon-13 (^{13}C), nitơ-15 (^{15}N), hoặc tương tự. Phải hiểu rằng, trong hợp chất mà sự thế đồng vị như vậy được thực hiện, các nguyên tử sau đây, nếu có mặt, có thể thay đổi, ví dụ, hydro bất kỳ có thể là $^{2}H/D$, cacbon bất kỳ có thể là ^{13}C, hoặc nitơ bất kỳ có thể là ^{15}N, và rằng sự có mặt của các nguyên tử cacbon và việc thay thế các nguyên tử cacbon này có thể được xác định bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự, sáng chế có thể bao gồm phương pháp điều chế các biến thể đồng vị bằng các đồng vị phóng xạ, trong đó các hợp chất tạo thành có thể được sử dụng cho các nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc mô nền. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp chuẩn đoán như chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (Single-photon emission computed tomography - SPECT). Các đồng vị phóng xạ triti, *tức là* ^{3}H, và cacbon-14, *tức là* ^{14}C, đặc biệt có lợi vì sự dễ kết hợp và dễ phát hiện chúng. Hơn nữa, các hợp chất có thể được điều chế mà được thế bằng các đồng vị phát positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, và sẽ hữu dụng trong các nghiên cứu chụp xạ hình cắt lớp positron (Positron Emission Topography -PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể nền.

Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, phóng xạ hoặc không phóng xạ, đều được dự định nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Theo một khía cạnh, đề xuất các chất tương tự được đơtêri hóa của các hợp chất có công thức I như được mô tả trong phần "Ví dụ thực hiện sáng chế". Theo một phương án, các chất tương tự đơtêri hóa của các hợp chất có công thức I bao gồm các nguyên tử deuteri được gắn vào một hoặc nhiều hơn một vị trí trên vòng 2-azabixyclic, như các cacbon đầu cầu, hoặc các cacbon không đầu cầu của vòng 2-azabixyclic, và tốt hơn là

bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử deuteri được gắn vào các cacbon không đầu cầu của vòng 2-azabixyclic. Cũng được dự định nằm trong phạm vi của các phương án được mô tả trong bản mô tả này là các hợp chất trong đó một proton đơn trong các hợp chất có công thức I được thay thế bằng deuteri, hoặc 2 proton trong các hợp chất có công thức I được thay thế bằng deuteri, hoặc hơn 2 proton trong các hợp chất có công thức I được thay thế bằng deuteri. Sự đotêri hóa hợp chất có công thức I cũng có thể được thực hiện trên một hoặc nhiều hơn một phần tử thế (như nêu trong ví dụ, vòng A, R^1, R^2, hoặc R^5) có mặt trên vòng 2-azabixyclic.

Ngoài ra, phải hiểu rằng các hợp chất mà có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau ở bản chất hoặc trình tự liên kết của các nguyên tử hoặc sự sắp xếp của các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "các chất đồng phân." Các chất đồng phân mà khác nhau ở cách sắp xếp của các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "các chất đồng phân lập thể."

Các chất đồng phân lập thể mà không phải là các hình ảnh gương của nhau được gọi là "các chất đồng phân không đối quang" và các chất đồng phân lập thể là các hình ảnh gương không thể chồng lên nhau được gọi là "Các chất đồng phân đối ảnh." Khi hợp chất có tâm không đối xứng, ví dụ, nó được liên kết với bốn nhóm khác nhau, cặp chất đồng phân đối ảnh là có thể có. Chất đồng phân đối ảnh có thể được đặc trưng bởi cấu hình tuyệt đối của tâm không đối xứng của nó và được mô tả bởi các quy luật trình tự R-và *S* của Cahn và Prelog, hoặc bằng cách trong đó phân tử quay mặt của ánh sáng phân cực và được chỉ định là quay phải hoặc quay trái (*tức là*, lần lượt là các đồng phân (+) hoặc (-)). Hợp chất không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ hoặc là hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp chứa các phần bằng nhau của các chất đồng phân đối ảnh được gọi là "hỗn hợp raxemic."

"Các chất hỗ biến" chỉ các hợp chất mà có dạng cấu hình có thể thay thế cho nhau và thay đổi trong quá trình thay thế các nguyên tử hydro và các electron. Do đó, hai cấu trúc có thể ở trạng thái cân bằng qua sự dịch chuyển của các electron π và một nguyên tử (thường là H). Ví dụ, các enol và keton là các chất hỗ biến do chúng được chuyển đổi qua lại một cách nhanh chóng bởi sự xử lý bằng axit hoặc bazơ. Ví dụ khác về hiện tượng hỗ biến là các dạng aci và nitro của phenyl nitrometan, mà có khả năng được tạo thành bởi sự xử lý bằng axit hoặc bazơ.

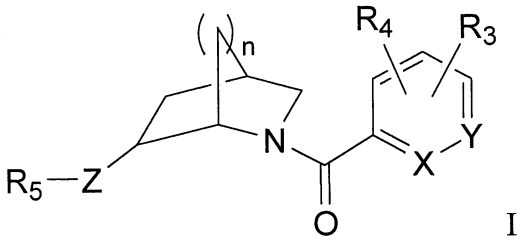
Các dạng hỗ biến có thể liên quan đến sự đạt được khả năng phản ứng hóa học tối ưu và hoạt tính sinh học của hợp chất quan tâm.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới dạng "các chất đồng phân quay", đó là các đồng phân cấu hình xảy ra khi sự quay dẫn đến các cấu hình khác nhau bị cản trở, dẫn đến hàng rào năng lượng cần phải vượt qua để chuyển đổi từ một cấu hình này thành cấu hình khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều hơn một tâm không đối xứng; các hợp chất này do đó có thể được tạo ra dưới dạng các chất đồng phân lập thể riêng rẽ (*R*)-hoặc (*S*) hoặc dưới dạng các hỗn hợp của chúng.

Trừ khi có quy định khác, sự mô tả hoặc cách gọi tên hợp chất cụ thể trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ được dự định để bao gồm cả các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ và các hỗn hợp, raxemic hoặc dạng khác của chúng. Các phương pháp để xác định hóa học lập thể và sự phân tách các chất đồng phân lập thể là đã được chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

X là N hoặc CR_1

Y là N hoặc CR_2

R_1 là H, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl;

R_2 là H, alkyl, alkoxy, hoặc halo;

Z là NH, N–CH_3, N–CH_2CH_3, N–CH_2-xyclopropyl, N-C(=O)CH_3, N–$CH_2CH_2OCH_3$ hoặc O;

R_3 là H, alkyl, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl;

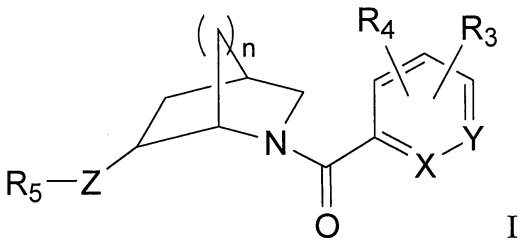
R_4 là H hoặc alkyl;

hoặc R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh;

R_5 là phenyl, pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl, trong đó pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế lên đến hai nhóm thế được chọn từ halo, alkoxy, hydroxymetyl và alkyl; và

n là 1 hoặc 2,

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

X là N hoặc CR_1

Y là N hoặc CR_2

R_1 là H, alkoxy, halo, triazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, hoặc pyrazolyl;

R_2 là H, alkyl, alkoxy, hoặc halo;

Z là NH, hoặc O;

R_3 là H, alkyl, alkoxy, halo, hoặc triazolyl;

R_4 là H hoặc alkyl;

hoặc R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh;

R_5 là pyridyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó pyridyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế bằng halo hoặc alkyl; và

n là 1 hoặc 2,

Các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất có công thức I cũng nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Cũng nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế là các muối dược dụng của các hợp chất có công thức I, cũng như các muối dược dụng của các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất có công thức I. Cũng trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế là các biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức I, như, ví dụ các hợp chất được đơtơri hóa có công thức I.

Theo các phương án được ưu tiên, Z là NH. Theo các phương án khác, Z là O. Theo các phương án khác nữa, Z là NH, N–CH_3, N–CH_2CH_3, N–CH_2-xyclopropyl, N-C(=O)CH_3, hoặc N–$CH_2CH_2OCH_3$,

Theo các phương án được ưu tiên, X là CR_1 và Y là CR_2,

Theo các phương án khác, X là CR_1 và Y là N.

Theo các phương án khác nữa, X là N và Y là CR_2,

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là H. Theo các phương án khác, R_1 là alkoxy, ví dụ, C_{1-6}alkoxy như metoxy hoặc etoxy.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là halo, tốt hơn là F, Cl, hoặc Br.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là triazolyl, tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl, với hợp chất 1,2,3-triazolyl được ưu tiên hơn. Theo các phương án được ưu tiên, 1,2,3-triazolyl được gắn qua nguyên tư nitơ ở vị trí 2, Theo các phương án khác, hợp chất 1,2,3-triazolyl được gắn qua nguyên tử nitơ ở vị trí 1.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là pyrimidinyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là oxazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là isoxazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là oxadiazolyl, tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl, mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có. Nhóm oxadiazolyl có thể tùy ý được thế bằng alkyl, ví dụ metyl. Theo các phương án ví dụ, gốc oxadiazolyl được thế là gốc 1,2,4-oxadiazolyl được thế bằng metyl.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là pyridyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có. Nhóm pyridyl có thể tùy ý được thế bằng alkyl, ví dụ metyl hoặc halo.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là imidazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có. Nhóm imidazolyl có thể tùy ý được thế bằng alkyl, ví dụ metyl hoặc halo.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là phenyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có. Nhóm phenyl có thể tùy ý được thế bằng alkyl, ví dụ metyl hoặc halo.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là pyrazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có. Nhóm pyrazolyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-6}alkyl, ví dụ metyl.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là thiazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có.

Theo các phương án, trong đó X là CR_1, ví dụ, trong đó X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là CR_1 và Y là N, R_1 là pyridazinyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có.

Theo các phương án được ưu tiên trong đó Y là CR_2, ví dụ, X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là N và Y là CR_2, R_2 là H. Theo các phương án khác, R_2 là alkyl, ví dụ C_{1-6}alkyl như metyl.

Theo các phương án, trong đó Y là CR_2, ví dụ, X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là N và Y là CR_2, R_2 là alkoxy, ví dụ, C_{1-6}alkoxy như metoxy hoặc etoxy.

Theo các phương án, trong đó Y là CR_2, ví dụ, X là CR_1 và Y là CR_2 hoặc X là N và Y là CR_2, R_2 là halo, tốt hơn là một trong số F, Cl, hoặc Br.

Theo các phương án được ưu tiên, R_3 là H. Theo các phương án khác, R_3 là alkyl, ví dụ, C_{1-6}alkyl như metyl.

Theo các phương án khác nữa, R_3 là alkoxy, ví dụ, C_{1-6}alkoxy như metoxy hoặc etoxy.

Theo các phương án khác nữa, R_3 là halo, tốt hơn là F, Cl, hoặc Br.

Theo các phương án khác, R_3 là triazolyl, với 1,2,3-triazolyl là được ưu tiên. Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất 1,2,3-triazolyl được gắn qua nguyên tử nitơ ở vị trí 2. Theo các phương án khác, hợp chất 1,2,3-triazolyl được gắn qua nguyên tử nitơ ở vị trí 1.

Theo các phương án được ưu tiên, R_4 là H. Theo các phương án khác, R_3 là alkyl, ví dụ C_{1-6}alkyl như metyl.

Theo các phương án thay thế, R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng aryl 6 cạnh.

Theo các phương án khác, R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroaryl 5 cạnh. Tốt hơn là, vòng heteroaryl 5 cạnh bao gồm một nguyên tử nitơ.

Theo các phương án khác, R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroaryl 6 cạnh. Tốt hơn là, vòng heteroaryl 6 cạnh bao gồm một nguyên tử nitơ.

Theo một số phương án theo sáng chế, R_5 là vòng phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có alkyl, xyano, alkoxy, và halo, hoặc từ nhóm gồm có alkyl và halo. Theo một số phương án theo sáng chế, R_5 là vòng heteroaryl. Theo một số phương án này, R_5 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế mà độc lập được chọn từ nhóm gồm có alkyl, xyano, alkoxy, và halo, hoặc từ nhóm gồm có alkyl và halo. Theo các phương án được ưu tiên, R_5 là pyridyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có, tùy ý được thế bằng halo (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br) hoặc alkyl. Theo một số phương án, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một nguyên tử halogen. Nhóm alkyl được thế được ưu tiên là trihaloalkyl như triflometyl. Các nhóm alkyl được thế khác bao gồm diflometyl hoặc monoflometyl. Tốt hơn là, R_5 là pyridyl được thế tại vị trí sẵn có bất kỳ bằng triflometyl.

Theo các phương án được ưu tiên, R_5 là pyrazinyl, mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có, tùy ý được thế bằng halo (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br) hoặc alkyl. Theo một số phương án, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một nguyên tử halogen. Nhóm alkyl được thế được ưu tiên là trihaloalkyl như triflometyl. Các nhóm alkyl được thế khác bao gồm diflometyl hoặc monoflometyl. Tốt hơn là, R_5 là pyrazinyl được thế tại vị trí sẵn có bất kỳ bằng triflometyl.

Theo các phương án được ưu tiên, R_5 là pyrimidinyl, mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có, tùy ý được thế bằng halo (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br) hoặc alkyl. Theo một số phương án, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một nguyên tử halogen. Nhóm alkyl được thế được ưu tiên là trihaloalkyl như triflometyl. Các nhóm alkyl được thế khác bao gồm diflometyl hoặc monoflometyl. Tốt hơn là, R_5 là pyrimidinyl được thế tại vị trí sẵn có bất kỳ bằng triflometyl.

Theo các phương án khác, R_5 là benzoxazolyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có, tùy ý được thế bằng halo (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br) hoặc alkyl. Theo một số phương án, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một nguyên tử halogen. Nhóm alkyl được thế được ưu tiên là triflometyl. Các nhóm alkyl được thế khác bao

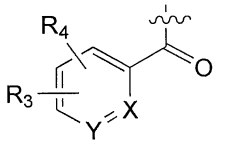
gồm diflometyl hoặc monoflometyl. Tốt hơn là, R_5 là benzoxazolyl, pyridazinyl, hoặc naphtyridinyl được thế tại vị trí sẵn có bất kỳ bằng triflometyl.

Theo các phương án khác, R_5 là pyridazinyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có, tùy ý được thế bằng halo (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br) hoặc alkyl. Theo một số phương án, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một nguyên tử halogen. Nhóm alkyl được thế được ưu tiên là triflometyl. Các nhóm alkyl được thế khác bao gồm diflometyl hoặc monoflometyl. Tốt hơn là, R_5 là benzoxazolyl, pyridazinyl, hoặc naphtyridinyl được thế tại vị trí sẵn có bất kỳ bằng triflometyl.

Theo các phương án khác, R_5 là naphtyridinyl mà có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ sẵn có, tùy ý được thế bằng halo (tốt hơn là F, Cl, hoặc Br) hoặc alkyl. Theo một số phương án, alkyl được thế bằng một hoặc nhiều hơn một nguyên tử halogen. Nhóm alkyl được thế được ưu tiên là triflometyl. Các nhóm alkyl được thế khác bao gồm diflometyl hoặc monoflometyl. Tốt hơn là, R_5 là benzoxazolyl, pyridazinyl, hoặc naphtyridinyl được thế tại vị trí sẵn có bất kỳ bằng triflometyl.

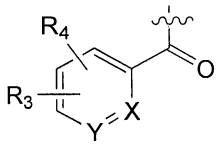
Theo các phương án được ưu tiên, n là 1. Theo các phương án khác, n là 2.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, R_1 là H và R_3 như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức I, tốt hơn là R_3 là triazolyl, oxazolyl, pyridyl hoặc pyrimidinyl. Theo các phương án khác của hợp chất có công thức I, R_3 là H và R_1 là như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức I, tốt hơn là R_1 là triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl hoặc pyrimidinyl.

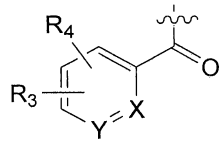
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, nhóm 

là nhóm pyridyl, tốt hơn là X là N, R_3 là vòng được chọn từ triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl; tốt hơn là triazolyl hoặc pyridyl hoặc pyrimidinyl; R_4 là H hoặc alkyl, tốt hơn là metyl; Z là NH hoặc O, tốt hơn là O; tốt hơn là NH, R_5 là heteroaryl, tốt hơn là pyridyl hoặc pyrazinyl. Theo một số phương án, R_3 là vòng tại vị trí ortho đối với nhóm carbonyl trong công thức I, và R_4 ở vị trí ortho, meta hoặc vị trí para đối với nhóm

carbonyl trong công thức I, tốt hơn là R_4 là ở vị trí meta gần kề R_3, Theo một số phương án khác, R_3 là vòng ở vị trí ortho đối với nhóm carbonyl trong công thức I, và R_4 ở vị trí ortho, meta hoặc para đối với nhóm carbonyl trong công thức I, tốt hơn là R_4 ở vị trí meta không liền kề R_3, R_3 và R_5 tùy ý được thế như được mô tả trên đây.

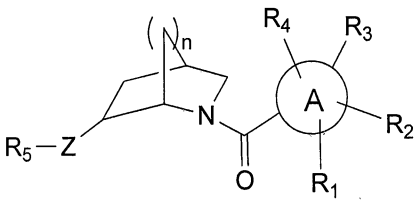
Theo một số phương án của hợp chất có công thức I, nhóm 

là nhóm pyridyl, tốt hơn là Y là N, R_1 là vòng được chọn từ triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl; tốt hơn là triazolyl hoặc pyridyl hoặc pyrimidinyl; R_4 là H hoặc alkyl, tốt hơn là metyl; Z là NH hoặc O, tốt hơn là O; tốt hơn là NH, R_5 là heteroaryl, tốt hơn là pyridyl hoặc pyrazinyl. Theo một số phương án, R_1 là vòng ở vị trí ortho đối với nhóm carbonyl trong công thức I, và R_4 là ở vị trí ortho, meta hoặc para đối với nhóm carbonyl trong công thức I, tốt hơn là R_4 ở vị trí meta liền kề R_1, Theo một số phương án khác, R_1 là vòng ở vị trí ortho đối với nhóm carbonyl trong công thức I, và R_4 ở vị trí ortho, meta hoặc para đối với nhóm carbonyl trong công thức I, tốt hơn là R_4 ở vị trí meta không liền kề R_1, R_1 và R_5 tùy ý được thế như được mô tả trên đây.

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

là nhóm phenyl, R_3 là vòng được chọn từ triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl; tốt hơn là triazolyl hoặc pyridyl hoặc pyrimidinyl ở vị trí ortho; R_4 là H hoặc alkyl, tốt hơn là metyl; Z là NH hoặc O, tốt hơn là O; tốt hơn là NH, R_5 là heteroaryl, tốt hơn là pyridyl hoặc pyrazinyl. Theo một số phương án, R_3 là vòng ở vị trí ortho đối với nhóm carbonyl trong công thức I, và R_4 ở vị trí ortho, meta hoặc para đối với nhóm carbonyl trong công thức I, tốt hơn là R_4 ở vị trí meta liền kề R_3, Theo một số phương án khác, R_3 là vòng ở vị trí ortho đối với nhóm carbonyl trong công thức I, và R_4 ở vị trí ortho, meta hoặc vị trí para đối với nhóm carbonyl trong công thức I, tốt hơn là R_4 ở vị trí meta không liền kề R_3, R_3 và R_5 tùy ý được thế như được mô tả trên đây.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức IA:



IA

trong đó:

vòng A là vòng heteroaryl được chọn từ furanyl, thiazolyl, imidazothiazolyl, và pyrazinyl;

R_1 là H, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl, hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl;

R_2 là H, alkyl, alkoxy, hoặc halo;

Z là NH, N–CH_3, N–CH_2CH_3, N–CH_2-xyclopropyl, N-C(=O)CH_3, N–$CH_2CH_2OCH_3$ hoặc O;

R_3 là H, alkyl, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl, hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo và alkyl;

R_4 là H hoặc alkyl;

hoặc R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh;

R_5 là pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl, trong đó pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế lên đến hai phần tử thế được chọn từ halo, alkoxy, hydroxymetyl và alkyl; và

n là 1 hoặc 2,

Các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của hợp chất có công thức IA cũng nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Cũng nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế là các muối dược dụng của các hợp chất có

công thức IA, cũng như các muối dược dụng của các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của các hợp chất có công thức IA. Cũng nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế là các biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức IA, như, ví dụ, các hợp chất có công thức IA được đoteri hóa.

Theo một số phương án, vòng A là vòng furanyl. Theo một số phương án, vòng A là vòng thiazolyl. Theo một số phương án, vòng A là vòng imidazothiazolyl. Theo các phương án khác, vòng A là vòng pyrazinyl.

Tất cả các phương án được mô tả cho hợp chất có công thức I nêu trên, với các biến thể R_1, R_2, Z, R_3, R_4, R_5 và n, cũng áp dụng cho hợp chất có công thức IA, và được dự tính thể hiện trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp sử dụng các hợp chất được mô tả ở đây để điều trị cho các đối tượng được chuẩn đoán có mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian hoạt tính của thụ thể orexin. Các phương pháp này được thực hiện bằng cách cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có tính chọn lọc với hoạt tính của thụ thể orexin-1, Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có tính chọn lọc với hoạt tính của thụ thể orexin-1 hơn hoạt tính của thụ thể orexin-2.

Các bệnh, chứng rối loạn, và các tình trạng bệnh qua trung gian hoạt tính của thụ thể orexin bao gồm các rối loạn chu kỳ ngủ-thức, chứng mất ngủ, hội chứng chân không yên, mệt mỏi sau chuyến bay dài, giấc ngủ bị xáo trộn, rối loạn giấc ngủ thứ phát do rối loạn thần kinh, chứng điên, trầm cảm, hưng trầm cảm, tâm thần phân liệt, hội chứng đau, đau xơ cơ, đau thần kinh, chứng căng trương lực, bệnh Parkinson, hội chứng Tourette, lo lắng, mê sảng, mất trí nhớ, thừa cân, béo phì, hoặc các tình trạng bệnh liên quan đến thừa cân hoặc béo phì, kháng insulin, tiểu đường loại II, tăng lipid máu, sỏi mật, đau thắt ngực, tăng huyết áp, khó thở, tim đập nhanh, vô sinh, ngưng thở khi ngủ, đau lưng và khớp, giãn tĩnh mạch, viêm xương khớp, cao huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, đau thắt ngực, suy tim cấp tính, viêm loét, hội chứng ruột kích thích, tiêu chảy, trào ngược dạ dày, rối loạn tâm trạng, rối loạn stress sau chấn thương, hoảng loạn, rối loạn thiếu tập trung, thiếu hụt nhận thức, hoặc lạm dụng chất.

Các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị các rối loạn tâm trạng, rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn hoảng sợ, rối loạn thiếu chú ý, thiếu hụt nhận thức hoặc lạm dụng chất.

Theo một khía cạnh, các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị các rối loạn tâm trạng. Ví dụ không hạn chế về các rối loạn tâm trạng bao gồm các rối loạn tâm trạng liên quan đến lo lắng, các rối loạn tâm trạng liên quan đến hoảng sợ, các rối loạn tâm trạng liên quan đến stress và các rối loạn tương tự. Theo khía cạnh khác, các hợp chất theo sáng chế là thích hợp cho điều trị rối loạn stress sau chấn thương, rối loạn hoảng sợ, rối loạn thiếu hụt chú ý, thiếu hụt nhận thức, hoặc lạm dung chất (ví dụ, lạm dụng morphin, lạm dụng cocain, lạm dụng rượu và lạm dụng các chất tương tự). Phải hiểu rằng một số rối loạn nhất định như, ví dụ, trầm cảm và/hoặc tâm thần phân liệt và/hoặc lạm dụng chất và/hoặc suy giảm nhận thức cũng có yếu tố lo lắng và/hoặc hoảng sợ và/hoặc stress lien quan với chúng và sự điều trị các tình trạng bệnh này và/hoặc dạng kết hợp của các tình trạng bệnh cũng được dự tính nằm trong phạm vi của các phương án được trình bày trong bản mô tả này. Theo một số phương án, có lợi là các hợp chất theo sáng chế điều trị rối loạn tâm trạng (ví dụ, lo lắng) bởi sự làm dịu đồng phát giảm và/hoặc bởi tác dụng giảm đối với giấc ngủ (ví dụ các tác dụng đánh thức được giảm dần). Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị bệnh trầm cảm lo lắng. Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để điều trị hoảng sợ, tâm thần phân liệt, và lạm dụng chất.

Các rối loạn giấc ngủ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các rối loạn chuyển tiếp ngủ-thức, chứng mất ngủ, hội chứng chân không yên, mệt mỏi sau chuyến bay dài, giấc ngủ bị rối loạn, và các rối loạn giấc ngủ thứ phát do rối loạn thần kinh (ví dụ các chứng điên, trầm cảm, chứng hưng trầm cảm, tâm thần phân liệt, và các hội chứng đau (ví dụ đau cơ xơ, thần kinh).

Các rối loạn chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thừa cân hoặc béo phì và các tình trạng liên quan đến thừa cân, béo phì như kháng insulin, đái tháo đường typ II, tăng lipit máu, sỏi mật, bệnh viêm họng, chứng tăng huyết áp, thở kém, chứng tim đập nhanh, vô sinh, ngưng thở khi ngủ, đau lưng và khớp, căng giãn tĩnh mạch và viêm xương khớp mạn tính.

Rối loạn thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, hội chứng Tourette, chứng căng trương lực, lo lắng, mê sảng và chứng mất trí.

Trong các phương pháp điều trị theo sáng chế, lượng hữu hiệu trị liệu của dược chất theo sáng chế là được dùng cho đối tượng mắc hoặc được chuẩn đoán là mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh này."Lượng hữu hiệu trị liệu" có nghĩa là lượng hoặc liều lượng đủ để mang lại lợi ích điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn ở những người bệnh cần điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chỉ định. Các lượng hữu hiệu hoặc các liều lượng của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường như lập mô hình, các nghiên cứu tăng dần liều hoặc các thử nghiệm lâm sàng, và xem xét các yếu tố thông thường, ví dụ, phương thức hoặc đường dùng hoặc sự phân phối thuốc, dược động học của hợp chất, mức độ nghiêm trọng và tiến trình của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp trước đó hoặc đang dùng của đối tượng, tình trạng sức khỏe và sự đáp ứng thuốc của đối tượng, và quyết định của bác sỹ điều trị. Một ví dụ về liều lượng là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 200mg hợp chất trên một kg trọng lượng cơ thể của đối tượng, tốt hơn là khoảng từ 0,05 đến 100mg/kg/ngày, hoặc từ khoảng 1 đến 35mg/kg/ngày, trong các đơn vị liều dùng đơn hoặc chia liều (ví dụ BID, TID, QID). Đối với người 70kg, khoảng minh họa cho lượng liều dùng thích hợp là từ 0,05 đến 7g/ngày, hoặc khoảng từ 0,2 đến 2,5g/ngày.

Ngay khi bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh của người bệnh có dấu hiệu được cải thiện, liều lượng có thể được điều chỉnh để điều trị duy trì hoặc ngăn chặn bệnh. Ví dụ, liều lượng hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể được giảm, theo sự thay đổi của các triệu chứng, đến mức mà ở mức đó tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn được duy trì. Tất nhiên, nếu các triệu chứng được làm thuyên giảm đến mức phù hợp, có thể dừng điều trị. Tuy nhiên, người bệnh có thể cần đến sự điều trị gián đoạn trên cơ sở lâu dài tùy theo sự tái phát triệu chứng bất kỳ.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thành phần hoạt tính bổ sung trong quá trình điều trị các tình trạng bệnh nêu trên. Các thành phần hoạt tính bổ sung có thể được sử dụng một cách riêng rẽ cùng với hợp chất theo sáng chế hoặc được bao gồm chất này trong dược phẩm theo sáng chế. Trong phương

án được lấy làm ví dụ, các thành phần hoạt tính bổ sung là các thành phần mà đã được biết đến hoặc được thấy là hữu hiệu trong quá trình điều trị tình trạng bệnh, rối loạn hoặc bệnh qua trung gian hoạt tính orexin, như các chất điều biến orexin khác hoặc hợp chất có hoạt tính chống lại đích khác liên quan đến tình trạng bệnh, rối loạn hoặc bệnh cụ thể. Sự kết hợp này có thể có tác dụng làm tăng hiệu quả (e.g., bằng cách có mặt trong tổ hợp một hợp chất tạo ra tiềm năng hoặc hiệu lực của thành phần hoạt tính theo sáng chế), làm giảm một hoặc nhiều hơn một tác dụng phụ, hoặc làm giảm liều dùng cần thiết của hoạt chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính bổ sung, để bào chế các dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế bao gồm: (a) lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế; và (b) tá dược dược dụng.

Các dạng phân phối của dược phẩm chứa một hoặc nhiều hơn một đơn vị liều dùng của hoạt chất có thể được điều chế bằng cách sử dụng các tá dược dược dụng và các kỹ thuật pha chế đã biết hoặc kỹ thuật đã được người có trình độ trong lĩnh vực biết đến. Các chế phẩm có thể được dùng trong phương pháp theo sáng chế qua đường phân phối thích hợp, ví dụ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, qua đường ruột, dùng khu trú, hoặc đường mắt, hoặc bằng cách hít.

Các chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên nang, gói, kẹo hanh nhân, bột, hạt, bột để hoàn nguyên, các chế phẩm lỏng, hoặc viên đạn. Tốt hơn là, các chế phẩm được bào chế để truyền trong tĩnh mạch, dùng khu trú, hoặc dùng qua đường miệng.

Để dùng qua đường miệng, các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp ở dạng viên nén hoặc viên nang, hoặc ở dạng dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Để bào chế các chế phẩm dùng qua đường miệng, các hợp chất có thể được pha chế để tạo ra liều lượng, ví dụ từ 0,05 đến 100mg/kg hàng ngày, hoặc từ khoảng 0,05 đến 35mg/kg hàng ngày, hoặc từ 0,1 đến 10mg/kg hàng ngày. Ví dụ, tổng liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ 5mg đến 5g hàng ngày có thể được thực hiện bằng cách định liều lượng cho dùng một lần, hai lần, ba lần hoặc bốn lần trên một ngày.

Viên nén dùng qua đường miệng có thể bao gồm hợp chất theo sáng chế mà được trộn với các tá dược dược dụng như các chất pha loãng trơ, các chất phân rã, các

chất liên kết, các chất làm trơn, các chất tạo ngọt, các chất tạo mùi vị, các chất tạo màu và các chất bảo quản. Các chất độn trơ thích hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xenluloza, magie stearat, manitol, sorbitol, và các chất tương tự. Ví dụ về các tá dược dùng qua đường miệng dạng lỏng bao gồm etanol, glycerol, nước, và tương tự. Tinh bột, polyvinyl-pyrolidon (PVP), tinh bột glycolat natri, xenluloza, và axit alginic là các chất phân rã thích hợp. Các chất liên kết có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Chất làm trơn, nếu có, có thể là magie stearat, axit stearic hoặc bột tan. Nếu muốn, các viên nén có thể được phủ nguyên liệu như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat để làm chậm sự hấp thụ trong đường dạ dày-ruột, hoặc có thể được phủ bằng lớp bao tan trong ruột.

Các viên nang để dùng qua đường miệng bao gồm các viên nang cứng và viên nang mềm. Để bào chế các viên nang gelatin cứng, các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với chất pha loãng dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng. Các viên nang gelatin mềm có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với nước, dầu như dầu lạc hoặc dầu oliu, parafin lỏng, hỗn hợp của các mono và di-glyxerit của các axit béo chuỗi ngắn, polyetylen glycol 400, hoặc propylen glycol.

Chất lỏng để dùng qua đường miệng có thể ở dưới dạng huyền phù, dung dịch, nhũ tương hoặc sirô hoặc có thể được làm đông khô hoặc được trình bày dưới dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc tá dược thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng này có thể tùy ý chứa: các tá dược dược dụng như các chất tạo huyền phù (ví dụ, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, nhôm stearat gel và tương tự); các tá dược không ở dạng nước, ví dụ, dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa phân đoạn), propylen glycol, rượu etyl, hoặc nước; các chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic); các chất tạo ẩm như lexitin; và, nếu muốn, các chất tạo mùi hoặc tạo màu.

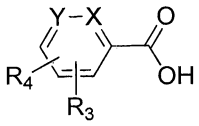
Các hoạt chất theo sáng chế có cũng có thể được dùng qua các đường ngoài đường uống. Ví dụ, các chế phẩm có thể được bào chế để dùng qua đường trực tràng như thuốc đạn. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, hoặc dưới da, các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp trong các dung dịch dạng nước vô trùng hoặc huyền phù, được đệm đến độ pH và tỉnh đẳng

trương phù hợp hoặc trong dầu dùng được ngoài đường tiêu hóa. Các tá dược dạng nước thich hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng này sẽ được trình bày dưới dạng liều lượng đơn vị như các ống thuốc tiêm hoặc các dụng cụ tiêm dùng một lần, các dạng đa liều như các lọ mà từ đó liều phù hợp có thể được rút ra, hoặc ở dạng rắn hoặc dạng cô đặc sơ bộ mà có thể được sử dụng để bào chế chế phẩm tiêm được. Các liều dùng để tiêm truyền được dùng để minh họa có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 1000.mu.g/kg/ phút hợp chất, được trộn với chất mang dược dụng trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

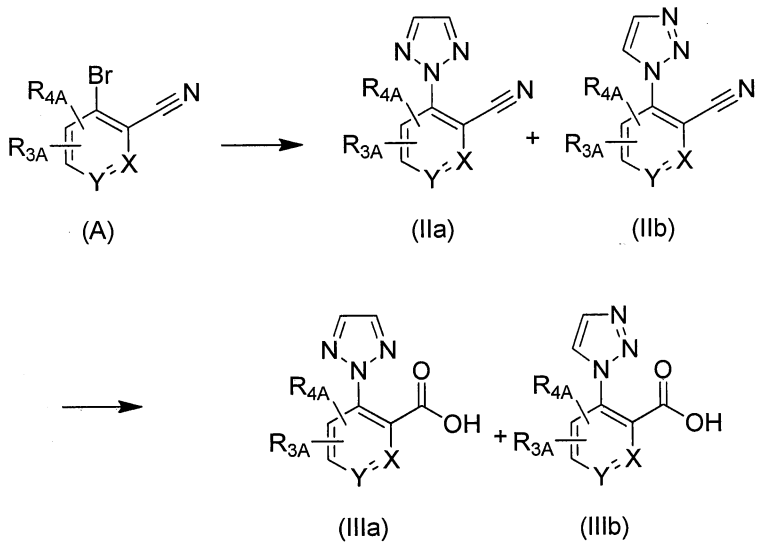
Để dùng khu trú, các hợp chất có thể được trộn với chất mang dược ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% thuốc so với tá dược. Đường dùng khác của các hợp chất theo sáng chế có thể sử dụng chế phẩm dạng cao dán để tác động đến sự phân phối thuốc qua da.

Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong các phương pháp của sáng chế bằng cách hít, qua đường mũi hoặc miệng, ví dụ trong chế phẩm xịt cũng chứa chất mang thích hợp.

Bây giờ, các hợp chất được lấy làm ví dụ hữu ích trong các phương pháp theo sáng chế sẽ được mô tả có dựa vào các sơ đồ tổng hợp minh họa cho quy trình điều chế chung của chúng dưới đây và các ví dụ cụ thể sau đây. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng, để thu được các hợp chất khác nhau trong bản mô tả này, các nguyên liệu ban đầu có thể được chọn một cách thích hợp sao cho các phần tử thế mong muốn cuối cùng sẽ được đưa vào qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có nhóm bảo vệ khi phù hợp để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể cần thiết hoặc mong muốn sử dụng, thay thế cho phần tử thế mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp mà có thể được mang vào qua sơ đồ phản ứng và được thay thế khi phù hợp bằng phần tử thế mong muốn. Trừ khi có quy định khác, các biến số là như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I). Các phản ứng có thể được thực hiện giữa điểm nóng chảy và nhiệt độ hồi lưu của dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Các hỗn hợp phản ứng có thể được gia nhiệt bằng cách sử dụng phương pháp gia nhiệt thông thường hoặc phương pháp gia nhiệt bằng vi sóng. Các phản ứng cũng có thể được tiến hành trong các bình áp suất bịt kín ở nhiệt độ trên nhiệt độ hồi lưu bình thường của dung môi.

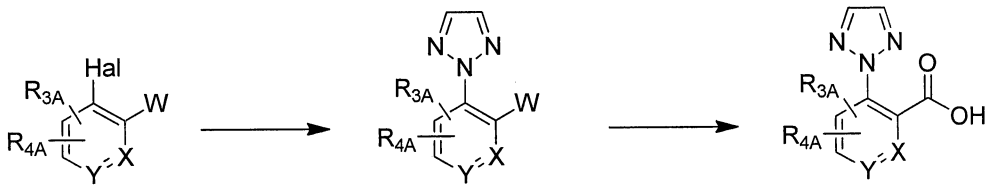
Quy trình tổng hợp các hợp chất trung gian được lấy làm ví dụ, có cấu trúc  được mô tả trong các sơ đồ 1-6 dưới đây và trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây (Các hợp chất trung gian từ A-1 đến A-59).

Sơ đồ 1



Các hợp chất trung gian có công thức (IIIa) và (IIIb) có thể được điều chế như được nêu trong sơ đồ 1 từ các hợp chất có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được có công thức (A) trong đó R_{3A}, R_{4A} là -H, halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy hoặc R_{3A} và R_{4A} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 6 cạnh và X và Y là như được định nghĩa trong công thức (I) như nêu trên. Các hợp chất có công thức (IIa) và (IIb) là thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (A) phản ứng với hợp chất 1,2,3-triazol có bán trên thị trường, với sự có mặt của K_2CO_3 trong DMF hoặc dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C. Các hợp chất có công thức (IIIa) và (IIIb) thu được bằng cách cho các hợp chất có công thức (II) phản ứng, với sự có mặt của bazơ như NaOH, trong dung môi như EtOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 °C đến 100 °C. Người có trình độ trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng hợp chất 1,2,3-triazol có thể tồn tại ở hai dạng hỗ biến được xác định là hợp chất 2H-[1,2,3]triazol và hợp chất 1H-[1,2,3]triazol do đó chịu trách nhiệm cho sự tạo thành của hợp chất (IIIa) và (IIIb).

Sơ đồ 2



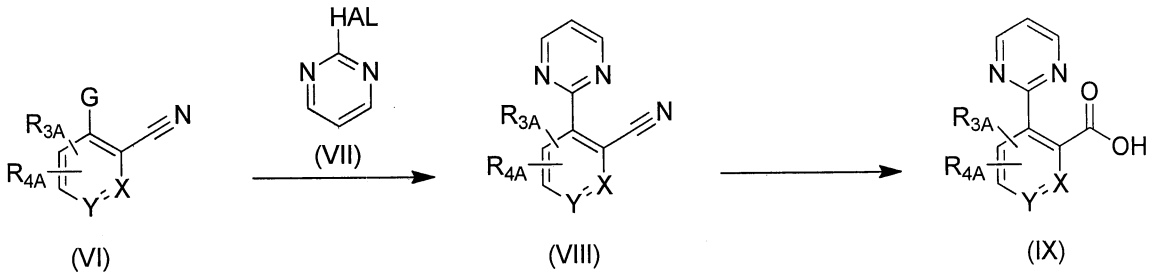
(IVa) W là CN
(IVb) W là CO_2Alkyl
(IVc) W là CO_2H

(Va) W là CN
(Vb) W là CO_2Alkyl

(III)

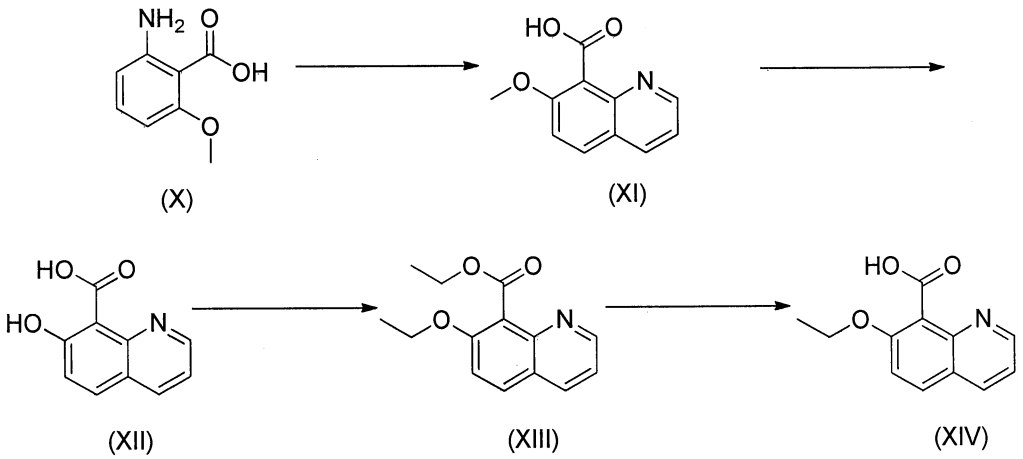
Các hợp chất trung gian có công thức (III) có thể được điều chế như được nêu trong sơ đồ 2 từ các hợp chất có công thức (IV_{a-c}) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được. Các hợp chất có công thức (Va) và (Vb) thu được bằng cách cho các hợp chất có công thức (IVa), (IVb) và (IVc) trong đó Hal là –Br, hoặc –I; W là CO_2H, CO_2Alkyl, hoặc CN và R_{3A} và R_{4A} là -H, halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy hoặc R_{3A} và R_{4A} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 6 cạnh, và X và Y như được định nghĩa trong công thức I nêu trên, phản ứng với hợp chất 1,2,3-triazol có bán trên thị trường, với sự có mặt của, ví dụ, đồng (I)iodua, Cs_2CO_3 và hợp chất trans-N,N'-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin trong, ví dụ, DMF hoặc dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 120°C. Các hợp chất có công thức (IVc) có thể được biến đổi thành các este (Vb) tương ứng bằng cách xử lý bằng, ví dụ, alkyl iodua với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 trong dung môi như DMF. Các hợp chất có công thức (III) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (Va) và (Vb) phản ứng với sự có mặt của bazơ như NaOH trong dung môi như EtOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C. Người có trình độ trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng hợp chất 1,2,3-triazol có thể tồn tại ở hai dạng hỗ biến mà được xác định là hợp chất 2H-[1,2,3]triazol và hợp chất 1H-[1,2,3]triazol, do đó các hợp chất có công thức (Va), (Vb), và (III) cũng có thể tồn tại dưới dạng biến thể được liên kết N1 (cấu trúc không được thể hiện). Phải hiểu rằng dị vòng trong hợp chất có công thức (Va) và (Vb) không chỉ giới hạn ở triazol mà có thể là dị vòng bất kỳ thích hợp khác.

Sơ đồ 3



Các hợp chất trung gian có công thức (IX) có thể được điều chế như được nêu trong sơ đồ 3 từ các hợp chất có công thức (VI) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được trong đó R_{3A}, R_{4A} là -H, halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy hoặc R_{3A} và R_{4A} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 6 cạnh, và X và Y như được xác định trong công thức (I) nêu trên, G là $SnBu_3$, hoặc hợp chất 4,4,5,5 tetrametyl-1,dioxaboralan, và HAL là Cl, hoặc Br, tốt hơn là Br. Các hợp chất có công thức (VIII) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (VI) phản ứng với hợp chất có công thức (VII) có bán trên thị trường với sự có mặt của chất xúc tác như 1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)ferrocen paladi diclorua và bazơ như Na_2CO_3 trong dung môi như hợp chất 2-MeTHF hoặc THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 °C đến 90 °C. Các hợp chất có công thức (IX) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (VIII) phản ứng với sự có mặt của bazơ như NaOH trong dung môi như MeOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C hoặc các axit như H_2SO_4 trong các dung môi như H_2O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 °C đến 100°C. Phải hiểu rằng dị vòng trong hợp chất có công thức (VII) là không chỉ giới hạn ở pyrimidin và có thể là dị vòng bất kỳ thích hợp khác.

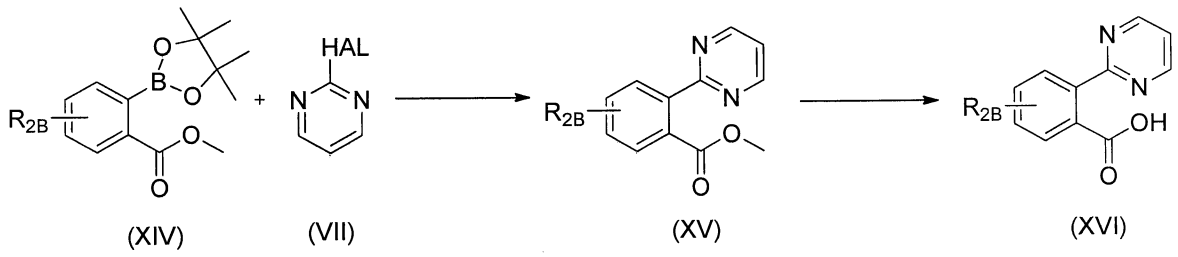
Sơ đồ 4



(X) (XI) (XII) (XIII) (XIV)

Hợp chất trung gian có công thức (XIV) có thể được điều chế như được nêu trong sơ đồ 4 từ hợp chất (X) có bán trên thị trường. Hợp chất (XI) thu được bằng cách cho hợp chất (X) phản ứng với acrolein có bán trên thị trường trong dung môi như 1,4 dioxan ở nhiệt độ khoảng 200°C trong, ví dụ, lò vi sóng. Hợp chất (XII) có thể được điều chế từ hợp chất (XI) bằng cách xử lý với axit như HBr trong dung môi như toluen ở nhiệt độ khoảng 90°C. Hợp chất (XIII) có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất (XII) với, ví dụ, iodoetan có bán trên thị trường và bazơ như K_2CO_3 trong dung môi như DMF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 65°C. Hợp chất (XIV) thu được bằng cách xử lý hợp chất (XIII) với bazơ như NaOH trong dung môi như MeOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C.

Sơ đồ 5

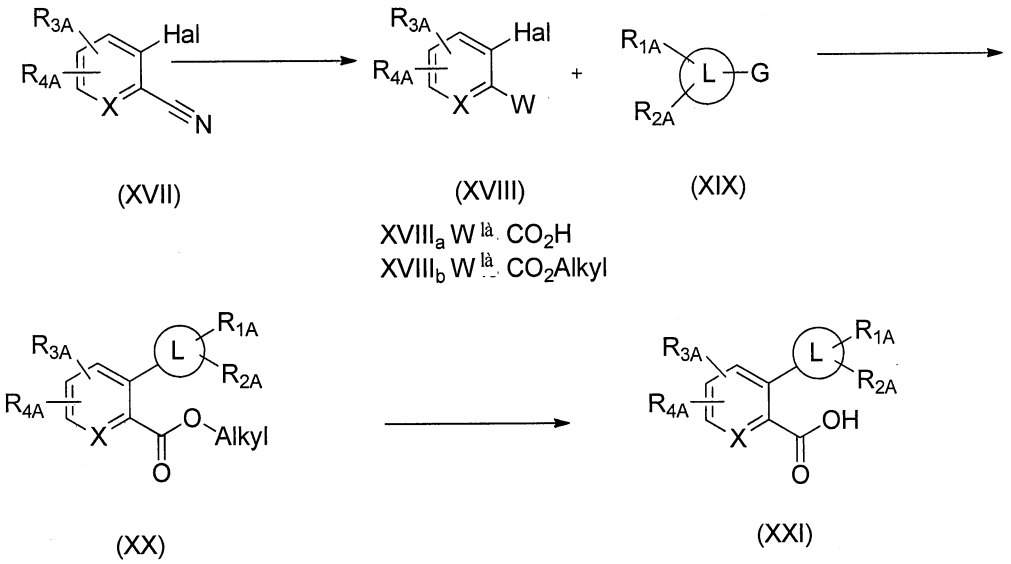


(XIV) (VII) (XV) (XVI)

Các hợp chất trung gian có công thức (XVI) được điều chế như được nêu trong sơ đồ 5 từ các hợp chất có công thức (XIV) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được trong đó R_{2B} là -H, -C_{1-4}alkyl, hoặc -C_{1-4}alkoxy, hoặc R_{2B} là -H, halo, -C_{1-4}alkyl, hoặc -C_{1-4}alkoxy, và HAL là halo, tốt hơn là Cl, hoặc Br. Các hợp chất có công thức

(XV) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (XIV) phản ứng với hợp chất (VII) có bán trên thị trường với sự có mặt của chất xúc tác như $Pd(dppf)Cl_2$ và bazơ như Na_2CO_3 trong dung môi như 2-MeTHF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75°C đến 150°C. Các hợp chất có công thức (XVI) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (XV) phản ứng với sự có mặt của bazơ như NaOH trong dung môi như MeOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C. Phải hiểu rằng dị vòng trong hợp chất (VII) là không chỉ giới hạn ở pyrimidin và có thể là dị vòng bất kỳ thích hợp khác .

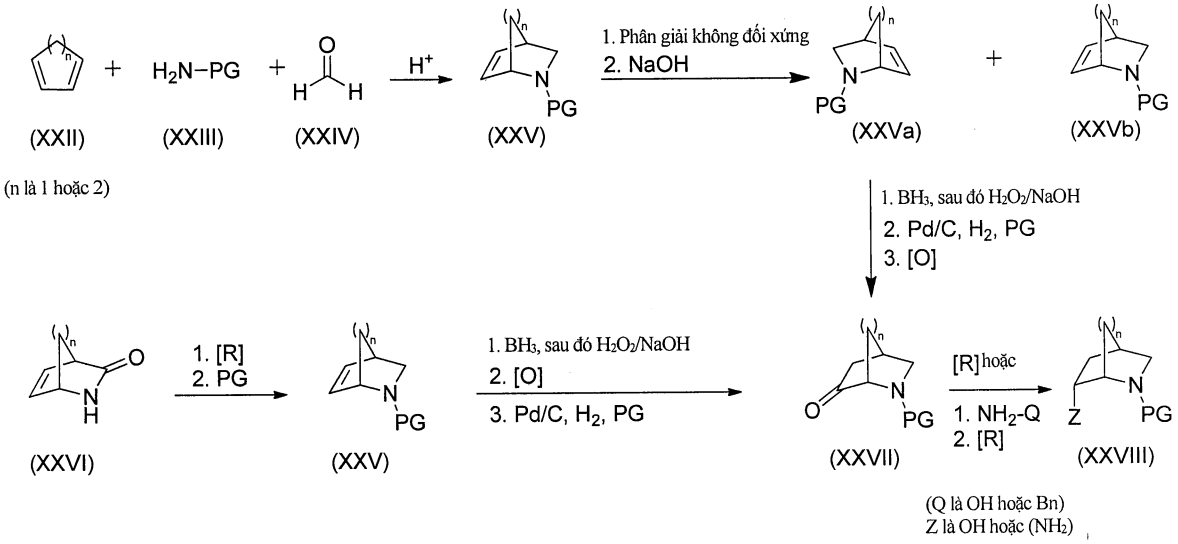
Sơ đồ 6



Các hợp chất trung gian có công thức (XXI) có thể được điều chế như được nêu trong sơ đồ 6 từ các hợp chất có công thức (XVII) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được trong đó Hal là Br hoặc I; và trong đó R_{3A} và R_{4A} là -H, halo, -C_{1-4}alkyl, -C_{1-4}alkoxy, hoặc R_{3A} và R_{4A} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 6 cạnh. Các hợp chất có công thức (XVIIIa) có thể được biến đổi thành este (XVIIIb) tương ứng bằng cách xử lý, ví dụ, bằng thionyl clorua trong dung môi như MeOH. Các hợp chất có công thức (XX) thu được bằng cách cho các hợp chất có công thức (XVIIIb) phản ứng với các hợp chất có công thức XIX có bán trên thị trường trong đó L là dị vòng như pyrazol, pyridyl, hoặc oxazol hoặc dị vòng bất kỳ khác được mô tả trong bản mô tả này; G là $SnBu_3$ hoặc 4,4,5,5 tetrametyl-1,dioxaboralan và R_{1A} và R_{2A} là -H, -C_{1-4}alkyl, hoặc -C_{1-4}alkoxy, hoặc R_{1A} và R_{2A} là -H, halo, -C_{1-4}alkyl, hoặc -C_{1-4}alkoxy; với sự có mặt của chất xúc tác như

$Pd(Ph_3P)_4$ và bazơ như Na_2CO_3 trong hỗn hợp của các dung môi như DME và H_2O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C. Các hợp chất có công thức (XXI) thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (XX) phản ứng với sự có mặt của bazơ như NaOH trong dung môi như MeOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C.

Sơ đồ 7



Theo sơ đồ 7, hợp chất (XXV), trong đó n là 1 hoặc 2, thu được bằng phản ứng của hợp chất (XXII), (XXIII) trong đó PG của H_2N-PG là H, benzyl (Bn), metyl benzyl, và chất tương tự, và hợp chất (XXIV) trong môi trường nước trong đó H^+ là HCl, AcOH và hợp chất tương tự như được mô tả trong C. Chiu *et al. Synthetic Communications* **1996**, *26*, 577-584 và S. Larsen *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768-1769. Theo phương án được ưu tiên đặc biệt, hợp chất có công thức (XXV), trong đó n là 1, thu được bằng cách cho, ví dụ, xyclopentadien có bán trên thị trường, hợp chất (+)-α-metyl-benzylamin và formaldehyt trong môi trường nước phản ứng với AcOH. Các hợp chất được làm giàu đối ảnh có công thức (XXVa) và (XXVb) thu được bằng cách rửa giải không đối xứng hợp chất (XXV) sử dụng axit không đối xứng như axit L hoặc D-dibenzoyl tartaric có bán trên thị trường và các axit tương tự, tiếp theo là sự tạo thành của bazơ tự do bằng cách sử dụng bazơ như NaOH chứa nước và bazơ tương tự như được mô tả trong C. Chiu *et al. Synthetic Communications* **1996**, *26*, 577-584. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (XXV) được xử lý bằng, ví dụ, axit D-dibenzoyl tartaric tiếp theo là bằng bazơ như dung dịch NaOH trong nước để thu được hợp chất có công thức (XXVa). Hợp chất (XXVII) thu được từ hợp chất

(XXVa) thông qua chuỗi phản ứng hydro-boron hóa/oxy hóa của olefin để gài nhóm hydroxyl; tiếp theo là, ví dụ, phản ứng thủy phân qua trung gian Paladi trong một bình phản ứng duy nhất tùy ý và PG "hoán đổi" (*tức là* metyl benzyl thành Boc); và phản ứng oxy hóa tiếp sau của nhóm hydroxyl bằng cách sử dụng chất oxy hóa như IBX, SO_3-pyridin, các điều kiện Swern [$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N], và tương tự, trong dung môi như EtOAc, DMSO, DCM, và tương tự, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C). Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (XXVa) trong đó PG là metyl benzyl, được xử lý bằng, ví dụ, BH_3 tiếp theo bằng H_2O_2 và NaOH để gài nhóm hydroxyl, và, ví dụ, phản ứng thủy phân thông qua trung gian paladi trong một bình phản ứng duy nhất sử dụng khí hydro (1 atm), Pd/C, và Boc_2O, trong EtOH ở nhiệt độ trong phòng (23°C) thay đổi metyl benzyl cho nhóm Boc. Hợp chất trung gian được bảo vệ bởi Boc được oxy hóa bằng, ví dụ, IBX trong điều kiện hồi lưu như, ví dụ, EtOAc để thu được hợp chất có công thức (XXVII). Hợp chất (XXVb) cũng có thể được đưa vào các quá trình các biến đổi tương tự như hợp chất (XXVa) để thu được các chất đồng phân đối ảnh ngược lại tương ứng (cấu trúc không được thể hiện).

Hợp chất có công thức (XXVIII) trong đó Z là OH, thu được từ phản ứng khử ([R]) của keton trong hợp chất có công thức (XXVII) bằng chất khử như L-Selectride, $NaBH_4$ và chất tương tự, trong dung môi như THF, MeOH và tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C). Theo cách khác, dạng raxemic của hợp chất có công thức (XXVIII) có thể thu được từ phản ứng khử của hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-oxo-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat có bán trên thị trường như được mô tả trong R. Nencka *et al. Tetrahedron* **2012**, *68*, 1286-1298,

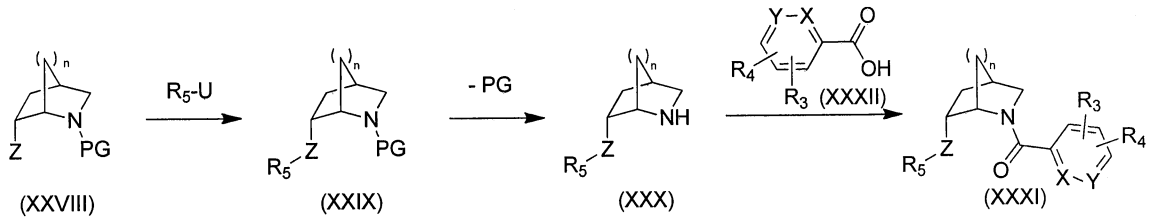
Quy trình khác để hợp chất có công thức (XXVII) có thể được điều chế là từ hợp chất (1S,4R)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-en-3-on (XXVI) có bán trên thị trường. Hợp chất có công thức (XXV) thu được từ sự xử lý hợp chất (XXVI) bằng chất khử như $LiAlH_4$ và tương tự, tiếp theo là bước bảo vệ amin tự do bằng nhóm bảo vệ thích hợp. Hợp chất có công thức (XXVII) thu được từ hợp chất có công thức (XXV) bằng chuỗi phản ứng hydro-boron hóa/oxy hóa của olefin để gài nhóm hydroxyl; tiếp theo là phản ứng oxy hóa của nhóm hydroxyl sử dụng chất oxy hóa như IBX, SO_3-pyridin, các điều kiện Swern [$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N], và tương tự, trong dung môi như EtOAc,

DMSO, DCM, và tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C); và, tùy ý, phản ứng thủy phân qua trung gian paladi trong một bình phản ứng duy nhất và PG "hoán đổi" (*tức là* Bn thành Boc). Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (XXV) trong đó PG là Bn được đưa đến các điều kiện như được mô tả trong F. Carroll *et al. J. of Med. Chem.* **1992**, *35*, 2184-2191, tiếp theo là bởi bước hoán đổi PG (Bn thành Boc) để thu được hợp chất có công thức (XXVII) trong đó PG là Boc.

Hợp chất có công thức (XXVIII) trong đó Z là NH_2, thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (XXVII) phản ứng với amin NH_2-Q, trong đó Q là OH hoặc Bn, tiếp theo là bằng phản ứng khử của oxim hoặc imin tương ứng với chất khử thích hợp như $NaBH_4$ (có hoặc không có phụ gia muối kim loại như $NiCl_2$ và tương tự), Raney Ni (môi trường H_2), $Zn(BH_4)_2$, và tương tự trong dung môi như MeOH và tương tự. Theo phương án cụ thể, hợp chất trung gian oxim từ phản ứng của hợp chất có công thức (XXVII) với amin NH_2-Q, trong đó Q là OH, thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (XXVII) phản ứng với hydroxylamin hydroclorua có bán trên thị trường và trietylamin trong EtOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C) đến nhiệt độ hồi lưu. Hợp chất trung gian oxim được khử bằng $NaBH_4$ kết hợp với $NiCl_2$ trong MeOH để tạo ra hợp chất có công thức (XXVIII) trong đó Z là NH_2, Theo cách khác, hợp chất trung gian imin từ phản ứng của hợp chất có công thức (XXVII) với amin NH_2-Q, trong đó Q là Bn, thu được bằng cách cho hợp chất có công thức (XXVII) phản ứng với benzylamin có bán trên thị trường. Phản ứng khử tại chỗ của hợp chất trung gian imin bằng chất khử như natri triaxetoxyborohydrua và tương tự, tiếp theo bởi phản ứng loại benzyl hóa, ví dụ, phản ứng thủy phân qua trung gian paladi để thu được hợp chất có công thức (XXVIII) trong đó Z là NH_2,

Đề cập đến sơ đồ 7, quy trình tổng hợp các hợp chất trong đó n là 2 được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, chẳng hạn trong các hợp chất trung gian C-1 – C-11, và trong các ví dụ 248 - 283,

Sơ đồ 8



Theo sơ đồ 8, hợp chất có công thức (XXIX), trong đó Z là O hoặc NH, thu được từ hợp chất có công thức (XXVIII), bằng phản ứng của S_NAr hoặc phản ứng liên hợp chéo qua trung gian kim loại với hợp chất R_5-U; trong đó R_5-U là hợp chất heteroaryl được thế halogen thích hợp có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được, trong đó R_5 như được định nghĩa trong công thức (I) nêu trên và W là F, Cl, Br, I, hoặc OTf. Hợp chất có công thức (XXIX) trong đó Z là O, thu được từ hợp chất có công thức (XXVIII), trong đó Z là OH, bằng phản ứng liên hợp của S_NAr với hợp chất R_5-W như được mô tả trên đây, với sự có mặt của bazơ, như NaH, K_2CO_3 và tương tự, trong dung môi như DMF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C) đến 90°C. Theo phương án được ưu tiên, bazơ là NaH và dung môi là DMF. Hợp chất có công thức (XXIX), trong đó Z là NH, thu được từ hợp chất có công thức (XXVIII), trong đó Z là NH_2, bằng phản ứng liên hợp chéo qua trung gian kim loại với hợp chất R_5-W như được mô tả trên đây, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, phối tử phosphin như BINAP và tương tự, bazơ như NaO*t*Bu và tương tự, trong dung môi như toluen, DME, và DMF, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C) đến 100°C. Theo phương án được ưu tiên, chất xúc tác paladi là $Pd(OAc)_2$, phối tử là BINAP, bazơ là NaO*t*Bu, và dung môi là toluen. Theo cách khác, hợp chất có công thức (XXIX), trong đó Z là NH, thu được từ hợp chất có công thức (XXVIII), trong đó Z là NH_2, bằng phản ứng liên hợp S_NAr với hợp chất R_5-W như được mô tả trên đây, với sự có mặt của bazơ, như NaH, K_2CO_3 trong dung môi như DMF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C) đến 90°C. Theo phương án được ưu tiên bazơ là K_2CO_3 và dung môi là DMF. Sự loại bỏ PG (trong đó PG là Boc, Bn, metyl benzyl, và tương tự) trong các hợp chất có công thức (XXIX) được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có trình độ trong lĩnh vực để tạo ra các hợp chất có công thức (XXX). Theo phương án

được ưu tiên, trong đó PG là Boc trong hợp chất có công thức (XXIX) và Z là O hoặc NH, được xử lý bằng, ví dụ, HCl trong dioxan để thu được hợp chất có công thức (XXX).

Hợp chất có công thức (XXXI) thu được từ hợp chất có công thức (XXX) bằng phản ứng của hợp chất có công thức (XXX) với hợp chất có công thức (XXXII) trong các điều kiện tạo thành liên kết amit. Các hợp chất có công thức (XXXII), trong đó X, Y, R_3, và R_4 như được định nghĩa trong công thức (I), là các axit aryl hoặc heteroaryl carboxylic hoặc các muối axit được thế phù hợp có bán trên thị trường như được mô tả hoặc có thể tổng hợp được. Hợp chất có công thức (XXX), hoặc là ở dạng bazơ tự do hoặc là ở dạng muối axit, được phản ứng với hợp chất có công thức (XXXII) với sự có mặt của chất khử hydrat như HOBt/EDAC, CDI, HATU, HOAT, T_3P; bazơ được chọn phù hợp như DIPEA, TEA; trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của nó như toluen, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM để thu được hợp chất có công thức (XXXI). Theo phương án được ưu tiên cụ thể, hợp chất có công thức (XXXI) thu được bằng cách sử dụng, ví dụ, chất khử hydrat HATU, bazơ DIPEA, và dung môi DMF; hoặc chất khử hydrat T_3P, bazơ Et_3N, và hỗn hợp dung môi của DCM/DMF. Theo cách khác, người có trình độ trong lĩnh vực có thể biến đổi hợp chất có công thức (XXXII) thành axit clorua tương ứng hoặc este hoạt hóa trước sự tạo thành amit bằng hợp chất có công thức (XXX).

Đề cập đến sơ đồ 8, quy trình tổng hợp các hợp chất trong đó n là 2 được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, chẳng hạn trong các hợp chất trung gian C-1 – C-11, và trong các ví dụ 248-283,

Theo một nhóm phương án, đề xuất hợp chất có công thức I của các ví dụ 1-84 với các cấu trúc và tên như được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Theo nhóm phương án khác, đề xuất hợp chất có công thức I của các ví dụ 1-4, 7-92, 94-204, 206, 208-660 với các cấu trúc và tên như được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Theo phương án khác, đề xuất hợp chất có công thức I của các ví dụ 85-92, 94-204, 206, 208-660 với các cấu trúc và tên như được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Theo một nhóm phương án, đề xuất hợp chất có công thức IA được chọn từ các ví dụ 5, 6, 93, 205, và 207 có các cấu trúc và tên như được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.Theo một nhóm các phương án, đề xuất hợp chất có

công thức I hoặc công thức IA có các cấu trúc và tên như được nêu trong Bảng 2 dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các từ viết tắt:

Thuật ngữ	**Từ viết tắt**
Axit axetic	HOAc
Axetonitril	ACN
Biểu kiến	app
Trong nước	aq
Môi trường khí	atm
2-(1H-9-Azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylamini hexaflophosphat	HATU
Benzyl	Bn
2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen	BINAP
[1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocen]dicloPaladi(II)	$PdCl_2$(dtbpf)
Rộng	br
tert-Butylcarbamoyl	Boc/Boc
Diclometan	DCM
Diisopropyletylamin	DIPEA
1,2-Dimetoxyetan	DME
N,N-Dimetylformamit	DMF

Thuật ngữ	**Từ viết tắt**
Dimetylsulfoxit	DMSO
Vạch đôi (double)	d
Ion hóa bằng phun điện tử (Electrospray ionization)	ESI
Lượng dư đồng phân đối ảnh (Enantiomeric excess)	ee
Etanol	EtOH
Etyl Axetat	EtOAc, hoặc EA
Gam	g
Hertz	Hz
Sắc ký lỏng cao áp (High-pressure liquid chromatography)	HPLC
Giờ (Hours)	h
Sắc ký lỏng và phổ khối (Liquid chromatography và mass spectrometry)	LCMS
Phổ khối (Mass spectrometry)	MS
Tỷ lệ trọng lượng/nạp (Mass to charge ratio)	m/z
Metanol	MeOH
Microlit	µL
Milligam	mg
Millilit	mL
Millimol	mmol

Thuật ngữ	**Từ viết tắt**
Phút (Minute)	min
Mol	M
Đa vạch (Multiplet)	m
Bình thường (Normal)	N
Cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance)	NMR
Paladi trên cacbon	Pd/C
Paladi hydroxit trên cacbon	$Pd(OH)_2/C$
Phần triệu (Parts per million)	ppm
Phenyl	Ph
Propylphosphonic anhydrit	T_3P
Thời gian duy trì	R_t
Nhiệt độ trong phòng	rt
Vạch tư (Quartet)	q
Vạch đơn (Singlet)	S
Sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography)	SFC
Nhiệt độ (Temperature)	T
Sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatography)	TLC
Lần	X
Trietylamin	TEA

Thuật ngữ	**Từ viết tắt**
Axit triflo axetic	TFA
Vạch ba (Triplet)	t

Hóa học:

Trừ khi có quy định khác, các phương pháp thử nghiệm và phân tích dưới đây được thực hiện để thu được các hợp chất được mô tả trong các ví dụ dưới đây và dữ liệu phân tích tương ứng.

Trừ khi có quy định khác, các hỗn hợp phản ứng được khuấy bằng từ tính ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong môi trường khí nitơ. Trong trường hợp các dung dịch được "làm khan", chúng thường được làm khan trên chất làm khan như Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$, Trong trường hợp các hỗn hợp, các dung dịch và các dịch chiết được "cô đặc", chúng thường được cô đặc trên thiết bị cất quay dưới áp suất giảm. Các phản ứng trong điều kiện chiếu xạ vi sóng được thực hiện trong thiết bị Biotage Initiator hoặc CEM Discover.

Trong trường hợp các hợp chất được "tinh chế qua sắc ký silicagel", sắc ký cột nhanh pha thông thường được thực hiện trên silicagel (SiO_2) bằng cách sử dụng các cột được nạp sẵn, rửa giải bằng các dung môi cụ thể.

Trong trường hợp các hợp chất được tinh chế bằng phương pháp "Shimadzu Method X", phương pháp được sử dụng hoặc là:

Sắc ký lỏng tính năng cao pha đảo điều chế (HPLC) được thực hiện trên HPLC Seri HShimadzu LC-8A có cột Inertsil ODS-3 (30µm, 30 x 100mm, T = 45°C), pha động là ACN 5% trong H_2O (cả với TFA 0,05%) được giữ trong khoảng thời gian 1 phút, sau đó gradien của ACN 5-99% trong khoảng thời gian hơn 6 phút, sau đó được giữ ở ACN 99% trong khoảng thời gian 3 phút, với tốc độ dòng 80mL/phút.

Hoặc:

Sắc ký lỏng tính năng cao pha đảo điều chế (HPLC) được thực hiện trên HPLC Seri Shimadzu LC-8A có cột XBridge C18 OBD (5µm, 50 x 100mm), pha động là ACN 5% trong H_2O (cả với TFA 0,05%) được giữ trong khoảng thời gian 1 phút, sau

đó gradien của ACN 5-99% trong khoảng thời gian hơn 14 min, sau đó được giữ ở ACN 99% trong khoảng thời gian 10 phút, với tốc độ dòng 80mL/phút.

Trong trường hợp các hợp chất được tinh chế bằng "Phương pháp Agilent Pre Method X", phương pháp được sử dụng hoặc là:

Sắc ký lỏng tính năng cao pha đảo điều chế (HPLC) được thực hiện trên HPLC Seri Agilent 1100 có cột XBridge C18 OBD (5 µm, 30 x 100mm), pha động ACN 5% trong 20mM NH_4OH được giữ trong khoảng thời gian 2 phút, sau đó gradien của ACN 5-99% trong khoảng thời gian hơn 15 phút, sau đó được giữ ở ACN 99% trong khoảng thời gian 5 phút, với tốc độ dòng of 40mL/phút.

Hoặc là:

Sắc ký lỏng tính năng cao pha đảo điều chế (HPLC) được thực hiện trên HPLC Seri Agilent 1100 có cột XBridge C18 OBD (5 µm, 50 x 100mm), pha động chứa ACN 5% trong NH_4OH 20mM được giữ trong khoảng thời gian 2 phút, sau đó gradien của ACN 5-99% trong khoảng thời gian hơn 15 phút, sau đó được giữ ở ACN 99% trong khoảng thời gian 5 phút, với tốc độ dòng là 80mL/phút.

Trong trường hợp các hợp chất được tinh chế bằng phương pháp "Gilson Prep Method X" phương pháp được sử dụng là: Sắc ký lỏng tính năng cao pha đảo điều chế (HPLC) được thực hiện trên Gilson HPLC có cột XBridge C18 (5µm, 100 x 50mm), pha động là ACN 5-99% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 10 phút và sau đó được giữ ở ACN 99% trong khoảng thời gian 2 phút, ở tốc độ dòng là 80mL/phút.

Khối phổ (Mass spectra - MS) thu được trên Agilent series 1100 MSD bằng cách sử dụng sự ion hóa bằng phun điện tử (ESI) trong chế độ dương trừ khi có quy định khác. Khối lượng tính toán tương ứng với khối lượng chính xác.

Trong trường hợp các axit được sử dụng cho phản ứng ngẫu hợp liên kết amit, axit tự do hoặc muối axit có thể được sử dụng thay thế nhau.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) thu được trên các quang phổ kế DRX kiểu mẫu Bruker. Dạng của dữ liệu ^1H NMR dưới đây là: chuyển dịch hóa học (ppm) trong trường thấp của hợp chất tham chiếu tetrametylsilan (tính đa bội, hằng số ghép J trong

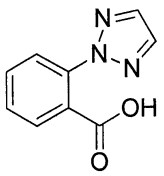
Hz, phép tích phân). Các định nghĩa về tính đa bội là như sau: s = vạch đơn (singlet), d = vạch đôi (doublet), t= vạch ba (triplet), q = vạch tư (quartet), m = đa vạch (multiplet), br = rộng (broad). Đối với các hợp chất mà tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, tỷ lệ được biểu diễn sao cho tổng là 1, ví dụ 0,80:0,20. Theo cách khác, dữ liệu ^{1}H NMR có thể được báo cáo chỉ cho chất đồng phân quay quang chính như được chỉ ra, hoặc dữ liệu có thể được báo cáo cho một hoặc nhiều hơn một chất đồng phân quay quang sao cho tổng là nhỏ hơn 1. Phải hiểu rằng đối với các hợp chất chứa proton trao đổi được, proton này có thể là nhìn thấy được hoặc có thể là không nhìn thấy được trên quang phổ NMR phụ thuộc vào sự lựa chọn dung môi được sử dụng để chạy quang phổ NMR và nồng độ của hợp chất trong dung dịch.

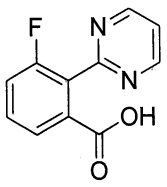
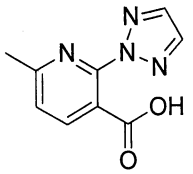
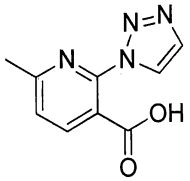
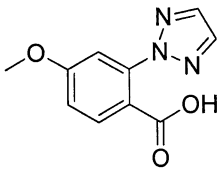
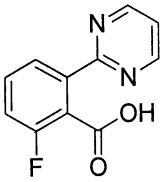
Tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng ChemDraw Ultra 12,0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) hoặc ACD/Name Version 10,01 (Advanced Chemistry).

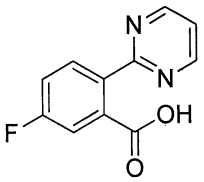
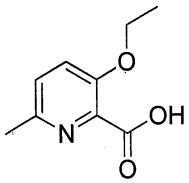
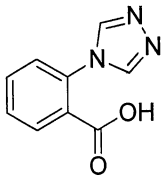
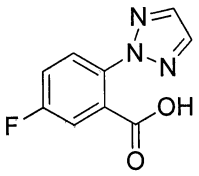
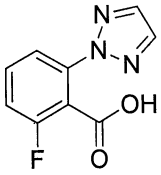
Các hợp chất chỉ định (R/S) là các hợp chất raxemic trong đó hóa học lập thể tương đối như được vẽ.

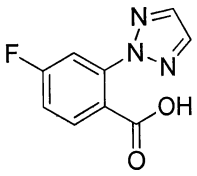
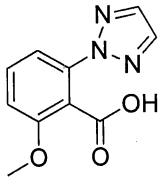
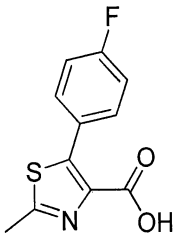
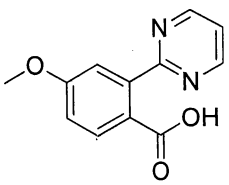
Các ví dụ 63-65, 68-72, 75, 78-79, 81-82, 84, 164-165, 303-419, 421-660 là thích hợp để điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ tổng hợp và trong phần "Ví dụ thực hiện sáng chế".

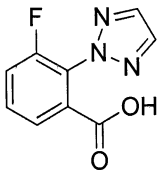
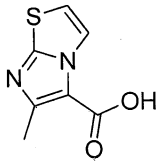
Hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-1	axit 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 2

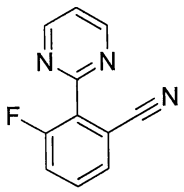
Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-2	axit 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 50
A-3	axit 6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 70
A-4	axit 6-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)nicotinic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 71
A-5	axit 4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 54
A-6	axit 2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 14

Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-7	axit 5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic.		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 13
A-8	axit 3-etoxy-6-metylpicolinic		WO 2010/063663 Mô tả 39
A-9	axit 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoic		Có bán trên thị trường, CAS 167626-65-5
A-10	axit 5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 1
A-11	axit 2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 12

Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-12	axit 4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 4
A-13	axit 2-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế tương tự như Hợp chất trung gian A-X bằng cách sử dụng axit 2-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic
A-14	axit 5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-carboxylic		Có bán trên thị trường, CAS 433283-22-8
A-15	axit 4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 88

Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-16	axit 3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 5
A-17	axit 6-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-carboxylic		Có bán trên thị trường, CAS 77628-51-4
A-18	axit 3-flo-2-metoxybenzoic		Có bán trên thị trường, CAS 106428-05-1

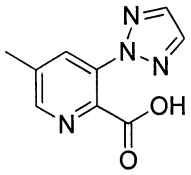
Quy trình tổng hợp chất 3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian trong quy trình tổng hợp chất trung gian A-2)



Na_2CO_3 (6g, 57,4mmol), tiếp theo là nước (43mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (4,98g, 19,1mmol) và hợp chất 2-bromopyrimidin (3,85 g, 23mmol) trong THF (96mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 trong khoảng thời gian 10 phút. $PdCl_2$(dtbpf) (374mg, 0,57mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 5 giờ. Dung dịch được để nguội đến nhiệt độ trong phòng

và hỗn hợp gồm EtOAc và nước được bổ sung vào. Dung dịch nước được chiết hai lần bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên MgSO4, được lọc và được làm bay hơi. Hợp chất được nêu ở đề mục này được kết tủa bằng cách hòa tan cặn trong lượng tối thiểu EtOAc và sau đó bổ sung hexan. Chất rắn được lọc, được rửa bằng hexan và được làm khô để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (2,46 g, 64%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_6FN_3$, 199,1; m/z khối lượng theo thực nghiệm: 200,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,02 – 8,91 (m, 2H), 7,65 (dt, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian A-19: axit 5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinic.



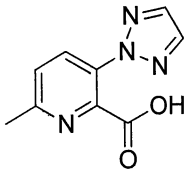
Bước A: Hợp chất 5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinonitril.

K_2CO_3 (1,2g, 8,4mmol) và hợp chất 2H-1,2,3-triazol (440 µL, 7,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-bromo-5-metylpicolinic (1,5g, 7,6mmol) trong DMF (19mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 16 giờ, được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khan (Na_2SO_4) và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (5-60% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (490mg, 35%) ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) 8,58 – 8,53 (m, 1H), 8,29 – 8,24 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 2,54 (s, 3H) và hợp chất 5-metyl-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)picolinonitril (387mg, 27%).

Bước B: (hợp chất natri 5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinat).

Dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (489mg, 2,6mmol) trong EtOH (7mL) được bổ sung NaOH 4N (660 µL, 2,6mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không thành chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_9H_8N_4O_2$, 204,1; m/z theo thực nghiệm 205,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian A-20: axit 6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinic.



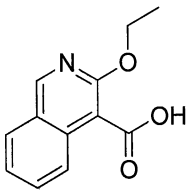
Bước A: Hợp chất 6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinonitril.

K_2CO_3 (1,7g, 12mmol) và hợp chất 2H-1,2,3-triazol (650µL, 11mmol) được bổ sung vào hợp chất 3-bromo-6-metylpicolinonitril (2,2 g, 11mmol) trong DMF (28mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 36 giờ, được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ gom lại được làm khan (Na_2SO_4) và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (10-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1g, 48%).

Bước B: Axit 6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinic.

Dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (730mg, 4mmol) trong EtOH (10mL) được bổ sung dung dịch NaOH 4N (1mL, 4mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không thành chất rắn màu trắng và chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_9H_8N_4O_2$, 204,1; m/z theo thực nghiệm 205,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian A-21: axit 3-etoxyisoquinolin-4-carboxylic.



Bước A: Hợp chất etyl 3-hydroxyisoquinolin-4-carboxylat.

Natri nitrit (223mg, 3,24mmol, hòa tan trong 1mL nước) được bổ sung vào huyền phù của hợp chất etyl 3-aminoisoquinolin-4-carboxylat (583mg, 2,70mmol) trong 6,8mL dung dịch H_2SO_4 5N được làm lạnh đến nhiệt độ 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 2,5 giờ và sau đó dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung vào cho đến khi độ pH=7. Pha nước được chiết hai lần bằng

DCM và các pha hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (583mg, 99%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{11}NO_3$, 217,1; m/z theo thực nghiệm 218,1 $[M+H]^+$.

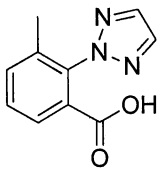
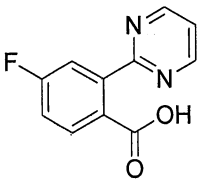
Bước B: Hợp chất etyl 3-etoxyisoquinolin-4-carboxylat.

Triphenylphosphin (1,06g, 4,03mmol), etanol (0,24mL, 4,03mmol) và DIAD (0,79mL, 4,03mmol) được bổ sung vào hợp chất được nêu ở đề mục của bước A này (583mg, 2,68mmol) trong THF (13mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ và sau đó dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được lọc qua sắc ký silicagel (0-30% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B này (498mg, 76%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{15}NO_3$, 245,1; m/z theo thực nghiệm 246,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,97 (s, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 4H), 1,48 – 1,39 (m, 6H).

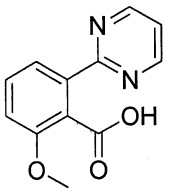
Bước C: Axit 3-etoxyisoquinolin-4-carboxylic.

Dung dịch nước NaOH 2M (2,5mL) được bổ sung vào hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B này (492mg, 2mmol), được hòa tan trong MeOH (15mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 16 giờ và sau đó dung dịch nước NaOH 4M (2mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 4 giờ. MeOH được làm bay hơi và pha nước được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 6N. Chất rắn được lọc, được rửa bằng nước lạnh và được làm khô để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (285mg, 65%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{11}NO_3$, 217,1; m/z theo thực nghiệm 218,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú

A-22	axit 3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 82
A-23	axit 4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 87

Hợp chất trung gian A-24: axit 2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)benzoic



Bước A: Hợp chất Metyl 2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)benzoat.

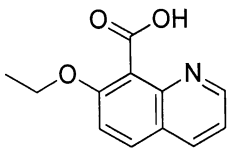
Hợp chất metyl 2-metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (CAS 1146214-77-8) (500mg, 1,71mmol) và hợp chất 2-bromopyrimidin (344mg, 2,05mmol) trong THF (8,5mL) được hòa tan trong bình vi sóng. Sau đó, Na_2CO_3 (544mg, 5,14mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là nước và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 trong khoảng thời gian 10 phút. $PdCl_2$(dtbpf) (CAS 95408-45-0) (45mg, 0,069mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và nước và EtOAc được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế qua sắc ký silicagel (0-70% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (265mg, 63%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{12}N_2O_3$, 244,1; m/z theo thực nghiệm 245,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

MHz, Cloroform-d) δ 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Bước B: Axit 2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)benzoic.

Dung dịch NaOH 2M (2mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (265mg, 1,09mmol) trong THF (4mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc trong chân không để loại bỏ THF. Sau đó, dung dịch nước HCl 1M được bổ sung vào và dung dịch nước được chiết với tỷ lệ DCM/2,2,2-trifloetanol 10:1 (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc để thu được hợp chất trung gian A-24, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{10}N_2O_3$, 230,1; m/z theo thực nghiệm 231,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Hợp chất trung gian A-25: axit 7-etoxyquinolin-8-carboxylic



Bước A: axit 7-metoxyquinolin-8-carboxylic.

Trong các mẻ riêng biệt, (1g) hỗn hợp của axit 2-amino-6-metoxybenzoic (11g, 66mmol) và acrolein (4,8mL, 72mmol) trong 1,4-dioxan (66mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng trong khoảng thời gian 20 phút ở nhiệt độ 200°C. Sau khi kết hợp các phần hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế qua sắc ký silicagel (MeOH 0-10% trong DCM) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (2,8 g, 20%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{19}NO_3$, 203,1; m/z theo thực nghiệm 204,0 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 7-hydroxyquinolin-8-carboxylic.

Hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (2,9g, 14,1mmol) trong HBr (14mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp đã được cô đặc được rửa bằng $PhCH_3$ và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo.

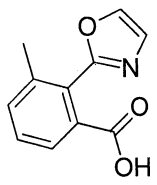
Bước C: Hợp chất etyl 7-etoxyquinolin-8-carboxylat.

Iodoetan (560mL, 6,9mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B này (800mg, 3,9mmol) và K_2CO_3 (1,4 g, 10,4mmol) trong DMF (15mL). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế qua sắc ký silicagel (0-30% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{15}NO_3$, 245,1; m/z theo thực nghiệm 246,0 $[M+H]^+$.

Bước D: axit 7-etoxyquinolin-8-carboxylic.

LiOH hydrat (675mg, 16,5mmol) và MeOH được bổ sung vào hỗn hợp gồm hợp chất được nêu ở đề mục của Bước C này (1,3 g, 5,4mmol) trong THF (22mL) và H_2O (11mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 67°C trong khoảng thời gian 12 giờ. Lượng LiOH hydrat bổ sung (675mg, 16,5mmol) được bổ sung và việc gia nhiệt được tiếp tục ở nhiệt độ 70°C trong 1 ngày. Lượng LiOH hydrat bổ sung (1,4 g, 33mmol) được bổ sung vào và việc gia nhiệt được tiếp tục ở nhiệt độ 75°C trong khoảng thời gian 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa đến độ pH=3 bằng dung dịch nước HCl 1N và được cô đặc. Tinh chế qua HPLC điều chế thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1 g, 84%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{11}NO_3$, 217,1; m/z theo thực nghiệm 218,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian A-27: axit 3-metyl-2-(oxazol-2-yl)benzoic



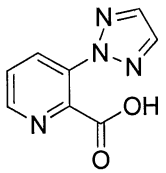
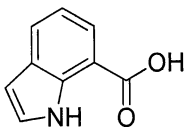
Bước A: Hợp chất etyl 3-metyl-2-(oxazol-2-yl)benzoat.

Hợp chất etyl 2-iodo-3-metylbenzoat (627mg, 2,16mmol) và 2-(tributylstannyl)oxazol (0,54mL, 0,07mmol) được hòa tan trong DME (2,59mL) trong

bình vi sóng. Dung dịch được khử khí bằng khí N_2 trong khoảng thời gian 5 phút, sau đó, CuI (21mg, 0,11mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (125mg, 0,11mmol) được bổ sung vào. Bình phản ứng được làm sạch bằng khí N_2 và được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua đệm Xelit và được tinh chế qua sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (333mg, 67%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{13}NO_3$, 231,1; m/z theo thực nghiệm 232,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,30 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

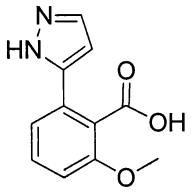
Bước B: Axit 3-metyl-2-(oxazol-2-yl)benzoic.

Dung dịch MeOH (7,2mL) và dung dịch nước 1M NaOH (7,2mL) được bổ sung vào hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (166mg, 0,72mmol). MeOH được làm bay hơi và sau đó dung dịch nước HCl 1M được bổ sung vào. DCM được bổ sung vào dung dịch và dung dịch nước được chiết bằng DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (145mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_9NO_3$, 203,1; m/z theo thực nghiệm 204,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-28	axit 3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinic		Hợp chất này được điều chế theo WO 2011/050198 Hợp chất trung gian 72
A-29	axit 1H-indol-7-carboxylic		Có bán trên thị trường, CAS

			1670-83-3

Hợp chất trung gian A-30: axit 2-metoxy-6-(1H-pyrazol-5-yl)benzoic



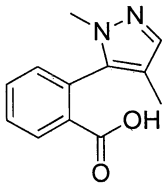
Bước A: Hợp chất Etyl 2-metoxy-6-(1H-pyrazol-5-yl)benzoat.

Hợp chất etyl 2-bromo-6-metoxybenzoat (500mg, 1,54mmol) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (330mg, 1,70mmol) được hòa tan trong DME (10mL) và nước (2mL) trong bình vi sóng. Sau đó, Na_2CO_3 (259mg, 3,09mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là $Pd(PPh_3)_4$ (89mg, 0,077mmol) và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C trong khoảng thời gian 1 giờ trong vi sóng. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit và được rửa bằng EtOAc và DCM. Dung dịch thô được cô đặc trong chân không và được tinh chế trực tiếp qua sắc ký silicagel (10-80% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (125mg, 33%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{14}N_2O_3$, 246,3; m/z theo thực nghiệm 247,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,25 - 1,16 (m, 3H).

Bước B: Axit 2-metoxy-6-(1H-pyrazol-5-yl)benzoic.

Hợp chất này được điều chế tương tự như hợp chất trung gian A-24 Bước B để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{10}N_2O_3$, 218,1; m/z theo thực nghiệm 219,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (br. s, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Hợp chất trung gian A-31: Axit 2-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoic

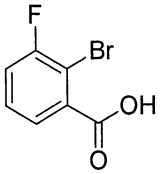


Bước A: Hợp chất metyl 2-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoat.

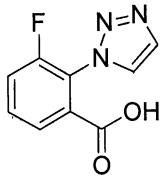
Hợp chất này được điều chế tương tự như hợp chất trung gian A-30 Bước A để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{14}N_2O_2$, 230,1; m/z theo thực nghiệm 231,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,04 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).

Bước B: Axit 2-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoic.

Dung dịch LiOH 4M (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (680mg, 2,95mmol) trong MeOH (15mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. MeOH được loại bỏ và HCl được bổ sung vào cho đến khi độ pH=2. Các chất rắn màu trắng kết tủa từ hỗn hợp phản ứng và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng EtOAc và được thu gom để thu được hợp chất trung gian A-31 và hợp chất trung gian này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước tiếp theo. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{12}N_2O_2$, 216,1; m/z theo thực nghiệm 217,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

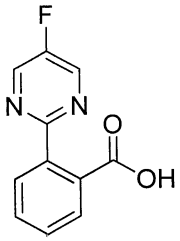
Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-33	axit 2-bromo-3-flobenzoic		Có bán trên thị trường, CAS 132715-69-6

Hợp chất trung gian A-33: axit 3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzoic



Cs_2CO_3 (11,02 g, 33,8mmol), CuI (161mg, 0,85mmol), hợp chất 2H-1,2,3-triazol (1,96mL, 33,8mmol), và trans-N,N-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (0,53mL, 3,38mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-flo-2-iodobenzoic (4,5 g, 16,9mmol) được hòa tan trong dioxan (33,8mL) và H_2O (0,09mL). Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm, được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng H_2O, và được chiết bằng EtOAc. Lớp nước sau đó được axit hóa và được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ gom lại được làm khan và được cô đặc. Từ phần cô đặc này, chất rắn kết tủa để thu được hợp chất trung gian A-33 (285mg, 8%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_9H_6FN_3O_2$, 207,0; m/z theo thực nghiệm 208,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,46 - 6,40 (m, 2H), 6,30 - 6,23 (m, 1H), 6,18 - 6,12 (m, 1H).

Hợp chất trung gian A-34: axit 2-(5-flopyrimidin-2-yl)benzoic.



Bước A: Hợp chất 5-flo-2-iodopyrimidin.

Clotrimetylsilan (12mL, 97mmol) và natri iodua (15 g, 97mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 2-clo-5-flopyrimidin (4mL, 32mmol) trong propionitril (33mL), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ. Cặn được hấp thụ trong EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay

hơi. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-20% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (2,82 g, 39%).

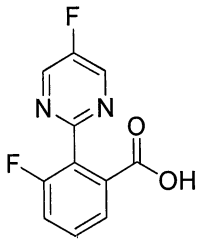
Bước B: Hợp chất 2-(5-flopyrimidin-2-yl)benzonitril.

Axit 2- xyanophenylboronic (500mg, 3,40mmol) được hòa tan trong THF (15mL) trong bình vi sóng, và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2. Sau đó, hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (915mg, 4,08mmol), Na_2CO_3 (1,08g, 10,2mmol), nước (5mL), và $PdCl_2$(dtbpf) (CAS 95408-45-0) (89mg, 0,14mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ và sau đó được gia nhiệt bằng vi sóng đến nhiệt độ 75°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và nước và EtOAc được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế qua sắc ký silicagel (0-30% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (280mg, 41%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_6FN_3$, 199,1; m/z theo thực nghiệm 200,0 $[M+H]^+$.

Bước C: Axit 2-(5-flopyrimidin-2-yl)benzoic.

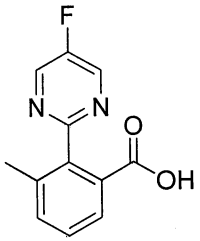
Dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B này (1,24 g, 6,22mmol) trong H_2SO_4 (6mL) và nước (6mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ 0°C và pha nước được chiết bằng DCM (2 lần). 20M dung dịch NaOH (11mL) được bổ sung vào lớp nước cho đến khi độ pH ~3-4, lớp nước được chiết lại bằng EtOAc và DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (672mg, 50%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_7FN_2O_2$, 218,1; m/z theo thực nghiệm 219,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian A-35: axit 3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)benzoic.



Hợp chất này được điều chế tương tự như hợp chất trung gian A-34, thay thế axit 2-xyanophenylboronic bằng axit (2-xyano-6-flophenyl)boronic (CAS 656235-44-8). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_6F_2N_2O_2$, 236,0; m/z theo thực nghiệm 237,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian A-36: axit 2-(5-flopyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic



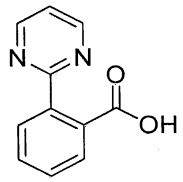
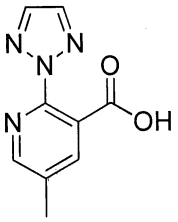
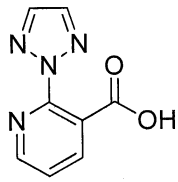
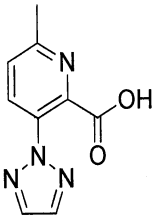
Bước A: Hợp chất Metyl 2-(5-flopyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoat.

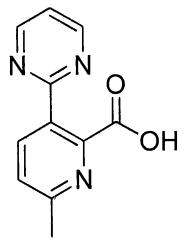
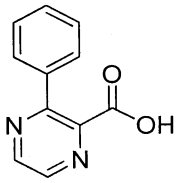
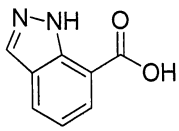
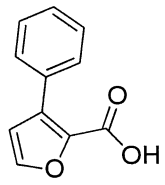
Dung dịch chứa hợp chất metyl 3-metyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (CAS 887234-98-2) (3g, 11mmol) trong THF (30mL) được khử khí bằng N_2. Sau đó, hợp chất 2-clo-5-flopyrimidin (1,6mL, 13,04mmol), Na_2CO_3 (3,45g, 32,6mmol), nước (10mL), và $Pd(dppf)Cl_2$ (354mg, 0,434mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và nước và EtOAc được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế qua sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,07 g, 40%).

Bước B: Axit 2-(5-flopyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic.

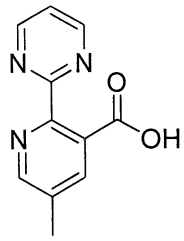
Dung dịch NaOH 1M (12mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (1,46 g, 5,93mmol) trong MeOH (20mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ và phần

cặn được pha loãng bằng nước cho đến khi độ pH = 10. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp nước tiếp tục được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 12M cho đến khi độ pH = 2 và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,19 g, 83%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_9FN_2O_2$, 232,1; m/z theo thực nghiệm 233,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-37	axit 2-(pyrimidin-2-yl)benzoic		Có bán trên thị trường, CAS 400892-62-8
A-38	axit 5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinic		Hợp chất này được điều chế tương tự như WO 2011/050200 Hợp chất trung gian 47, Ví dụ 160
A-39	Axit 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)nicotinic		Có bán trên thị trường, CAS 1369497-44-8
A-40	axit 6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)picolinic		2012/089606 Hợp chất trung gian D40,

Hợp chất trung gian	Tên	Cấu trúc	Ghi chú
A-41	axit 6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)picolinic		WO 2010/122151 Hợp chất trung gian D28
A-42	axit 3-(pyrimidin-2-yl)picolinic		WO 2010/122151 Hợp chất trung gian D105
A-43	axit 3-phenylpyrazin-2-carboxylic		Có bán trên thị trường, CAS 2881-85-8
A-44	axit 1H-indazol-7-carboxylic		Có bán trên thị trường, CAS 677304-69-7
A-45	axit 3-phenylfuran-2-carboxylic		Có bán trên thị trường, CAS169772-63-8

Hợp chất trung gian A-46: axit 5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)nicotinic.



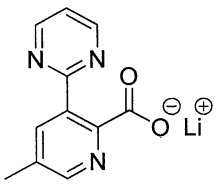
Bước A: Metyl 5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)nicotinat.

Hợp chất 2-(tributylstannyl)pyrimidin (1,5mL, 4,4mmol) được bổ sung vào ống bịt kín chứa hợp chất metyl 2-clo-5-metylnicotinat (CAS 65169-43-9) (745mg, 4,01mmol), CuI (38mg, 0,2mmol), LiCl (169mg, 4,01mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (231mg, 0,2mmol) trong toluen (15mL), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (494mg, 52%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{11}N_3O_2$, 229,1; m/z theo thực nghiệm 229,99,

Bước B: axit 5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)nicotinic.

Dung dịch NaOH 10M (1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (466mg, 2,03mmol) trong MeOH (10mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được pha loãng bằng nước và được axit hóa bằng dung dịch nước 6M HCl cho đến khi độ pH = 3. Lớp nước được bão hòa bằng NaCl rắn và được chiết bằng *i*PrOH 20% trong $CHCl_3$ (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (432mg, 99%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_9N_3O_2$, 215,1; m/z theo thực nghiệm 216,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,90 (br. s, 2H), 8,64 (br. s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,55 (br. s, 1H), 2,51 (s, 3H).

Hợp chất trung gian A-47: Hợp chất Lithi 5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)picolinat.



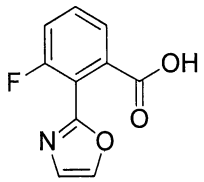
Bước A: Hợp chất Metyl 5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)picolinat.

Hợp chất này được điều chế tương tự như hợp chất trung gian A-46, Bước A, thay thế hợp chất metyl 2-clo-5-metylnicotinat bằng hợp chất metyl 3-bromo-5-metylpicolinat. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{11}N_3O_2$, 229,1; m/z theo thực nghiệm 230,0 $[M+H]^+$.

Bước B: Hợp chất Lithi 5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)picolinat.

Dung dịch LiOH 4M (0,8mL) và nước (1,5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (592mg, 2,58mmol) trong THF (5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Dung môi được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng thô được đặt trong chân không qua đêm để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (591mg), và hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_9N_3O_2$, 215,1; m/z theo thực nghiệm 216,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,39 (br. s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

Hợp chất trung gian A-48: axit 3-flo-2-(oxazol-2-yl)benzoic.



Bước A: Hợp chất 2-bromo-N-(2,2-dimetoxyetyl)-6-flobenzamit.

HBTU (5,20g, 13,7mmol) và DIPEA (4,7mL, 27mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-bromo-6-flobenzoic (2g, 9,1mmol) trong DMF (27mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút. Sau đó, hợp chất 2,2-dimetoxyetylamin (1,3mL, 11,9mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-25% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (2,3 g, 82%).

Bước B: Hợp chất 2-(2-bromo-6-flophenyl)oxazol.

Axit metansulfonic (52mL, 801mmol) được bổ sung vào P_2O_5 (6,4 g, 22,6mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (2,3g, 7,54mmol)

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 140°C trong khoảng thời gian 2 giờ. DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rót từ từ vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa trên nước đá. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-10% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,5 g, 82%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho C_9H_5BrFNO, 240,95; m/z theo thực nghiệm 242,0 $[M+H]^+$.

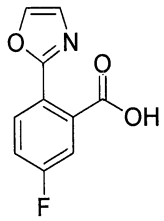
Bước C: Hợp chất Metyl 3-flo-2-(oxazol-2-yl)benzoat.

Dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B này (2,18g, 8,99mmol), $Pd(OAc)_2$ (40mg, 0,18mmol), hợp chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen (199mg, 0,36mmol), và Et_3N (3,7mL, 27mmol) trong MeOH/1,4-dioxan 1:1 (36mL) được khử khí bằng N_2 trong khoảng thời gian 15 phút. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong môi trường khí cacbon monoxit qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$, Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-12% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1,7 g, 83%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_8FNO_3$, 221,1; m/z theo thực nghiệm 222,0 $[M+H]^+$.

Bước D: Axit 3-flo-2-(oxazol-2-yl)benzoic.

Dung dịch NaOH 2M (7,5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước C này (1,65 g, 7,46mmol) trong MeOH (22mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1M và các dung môi được làm bay hơi trong chân không. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Chất hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (905mg, 58%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{10}H_6FNO_3$, 207,0; m/z theo thực nghiệm 208,0 $[M+H]^+$. MP = 182°C.

Hợp chất trung gian A-49: Axit 5-flo-2-(oxazol-2-yl)benzoic.



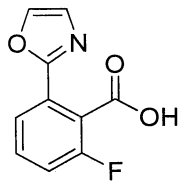
Bước A: Hợp chất Metyl 5-flo-2-(oxazol-2-yl)benzoat.

$Pd(PPh_3)_4$ (550mg, 0,476mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất metyl 2-bromo-5-flobenzoat (1,1g, 4,8mmol) và hợp chất 2-(tri-n-butylstannyl)oxazol (1,3mL, 6,2mmol) trong toluen (14mL), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng đến 150°C trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan , tiếp theo là cột thứ hai 0-10% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (553mg, 52%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_6FNO_3$, 221,1; m/z theo thực nghiệm 222,1 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 5-flo-2-(oxazol-2-yl)benzoic.

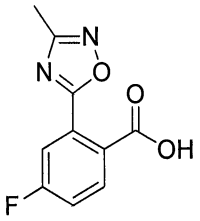
Hợp chất này được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 48, Bước D để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (858mg, 99%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{10}H_6FNO_3$, 207,0; m/z theo thực nghiệm 208,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian A-50: Axit 2-flo-6-(oxazol-2-yl)benzoic.



Hợp chất này được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 48, thay thế axit 2-bromo-6-flobenzoic bằng axit 2-bromo-3-flobenzoic. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{10}H_6FNO_3$, 207,0; m/z theo thực nghiệm 208,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian A-51: axit 4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic



Bước A: Hợp chất 5-(2-bromo-5-flophenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol.

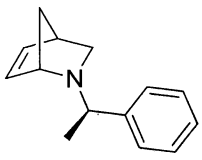
DIPEA (1,7mL, 10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất bromo-5-flobenzoyl clorua (2,17g, 9,13mmol) trong THF (18mL). Sau đó, axetamit oxim (676mg, 9,13mmol) được bổ sung vào theo từng phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-20% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (2,35 g, 57%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_9H_6BrFN_2O$, 255,96; m/z theo thực nghiệm 257,0 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoic.

Hợp chất này được điều chế tương tự như hợp chất trung gian 48, các Bước C và D để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{10}H_7FN_2O_3$, 222,0; m/z theo thực nghiệm 223,0 $[M+H]^+$.

Quy trình A điều chế chất đồng phân đối ảnh tinh khiết (2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ol):

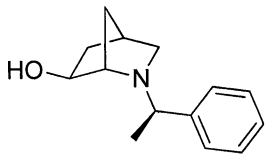
Hợp chất trung gian B-1: Hợp chất (1S,4R)-2-((R)-1-phenyletyl)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-en



Hợp chất trung gian B-1 được điều chế theo quy trình của C. Chiu *et al.* [*Synthetic Communications* **1996**, *26*, 577-584] với sự thay thế hợp chất (+)-α-Metyl-

benzylamin cho hợp chất (-)-α-Metyl-benzylamin và axit D-dibenzoyl tartaric cho axit L- dibenzoyl tartaric. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{17}N$, 199,1; m/z theo thực nghiệm 200,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,36 - 7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 5,7, 2,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,05 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,48 - 1,43 (m, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 4H).

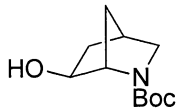
Hợp chất trung gian B-2: Hợp chất (1S,4R,6S)-2-((R)-1-phenyletyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ol



Hợp chất trung gian B-2 được tổng hợp theo quy trình của F. Carroll *et al.* [*J. Med. Chem.* **1992**, *35,* 2184-2191] trên chất nền tương tự. Dung dịch 1M của hợp chất BH_3-THF (BH_3-THF 1M trong THF, 359,3mL, 359,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt qua phễu bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian B-1 (35,8 g, 179,6mmol) trong THF (359mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung xong BH_3-THF, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, lượng BH_3 dư được dập tắt nhanh bằng dung dịch chứa THF-H_2O. Dung dịch NaOH 3M (132mL) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt H_2O_2 (30% trọng lượng/trọng lượng trong H_2O, 140mL), và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ 40°C và được khuấy trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp hai pha sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và một phần K_2CO_3 (17 g) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và được hòa tan lại trong DCM. Hỗn hợp phản ứng thô được rửa bằng H_2O và pha nước được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc để thu được dầu trong, mà dầu này được tinh chế thêm bằng sắc ký silicagel (5-10% MeOH (với 10% NH_3 2M) trong DCM) để thu được hợp chất trung gian B-2 dưới dạng dầu trong (20,2 g, 93,0mmol, 52%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{19}NO$, 217,2; m/z theo thực nghiệm 218,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,34 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 4,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,46 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m,

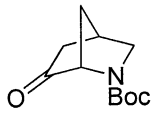
1H), 2,25 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,1, 6,9, 2,2 Hz, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,33 - 1,28 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian B-3: Hợp chất (1S,4R,6S)-tert-butyl 6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Boc_2O (603mg, 2,76mmol) và 10% trọng lượng Degussa ướt Pd/C (490mg, 0,46mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-2 (500mg, 2,3mmol) trong EtOH (11,5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí H_2 (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 22 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit và được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được cô đặc thành dầu trong để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng, và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{19}NO_3$, 213,1; m/z theo thực nghiệm 158,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại là hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 28,1, 9,2 Hz, 1H), 2,18 – 1,37 (m, 14H).

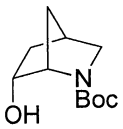
Hợp chất trung gian B-4: (1S,4R)-tert-butyl 6-oxo-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



IBX (24,5 g, 39,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-3 (7g, 33mmol) trong EtOAc (219mL), và hỗn hợp phản ứng không đồng nhất được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Xelit, được rửa bằng EtOAc và được cô đặc thành chất rắn màu trắng. Hỗn hợp phản ứng thô được hòa tan lại trong EtOAc và được rửa một lần bằng dung dịch nước Na_2CO_3 5%. Lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 lần) và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất trung gian B-4 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,12 g, 28,9mmol,

88%), và hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{17}NO_3$, 211,1; m/z theo thực nghiệm 156,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,32 - 4,04 (m, 1H), 3,45 (ddd, J = 9,6, 3,1, 1,8 Hz, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,21 (ddd, J = 18,0, 4,6, 1,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Hợp chất trung gian B-5: (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat

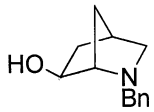


Dung dịch L-Selectride 1M (1M trong THF, 19,8mL, 19,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-4 (1,67 g, 7,91mmol) trong THF khan (40mL) ở nhiệt độ -78°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ đó trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và dung dịch NaOH 3M (8,4mL) được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch chứa H_2O_2 (30% trọng lượng/trọng lượng trong H_2O, 4,3mL). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp hai pha sau đó được cô đặc trong chân không để loại bỏ THF và lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc thành dầu, và dầu này được tinh chế thêm bằng sắc ký silicagel (10-90% EtOAc trong hexan), để thu được hợp chất trung gian B-2 dưới dạng chất rắn màu trắng (1,16 g, 5,44mmol, 67%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{19}NO_3$, 213,1; m/z theo thực nghiệm 158,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 4,38 - 4,10 (m, 2H), 3,36 (br. s, 1H), 3,09 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 2,54 - 1,38 (m, 14H), 1,16 - 1,00 (m, 1H).

Hợp chất trung gian B-5 cũng có thể được điều chế từ hợp chất (1S,4R)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-en-3-on có bán trên thị trường. Quy trình như sau:

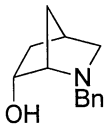
Quy trình B điều chế chất đồng phân tinh khiết (2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ol):

Hợp chất trung gian B-6: Hợp chất (1S,4R,6S)-2-benzyl-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ol



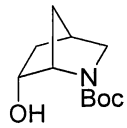
Dung dịch chứa $LiAlH_4$ (1M trong THF, 40,3mL, 40,3mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa hợp chất (1S,4R)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-en-3-on (2,0g, 18,3mmol) có bán trên thị trường trong THF (100mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến 0°C và phản ứng được dập tắt một cách cẩn thận bằng cách bổ sung nhỏ giọt H_2O (15mL). Xelit và Na_2CO_3 rắn được bổ sung vào huyền phù đặc và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau đó, huyền phù đặc được lọc và các chất rắn được rửa bằng THF. Benzyl bromua (2,4mL, 20,2mmol) và dung dịch nước Na_2CO_3 (3,2 g trong 30mL H_2O) được bổ sung vào phần dịch lọc và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất (1S,4R)-2-benzyl-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-en thô dưới dạng dầu màu vàng, mà được hydro-borat hóa trực tiếp theo quy trình của F. Carroll *et al.* [*J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2184-2191]. Rượu thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-15% MeOH (với NH_4OH 5%) trong DCM) để thu được hợp chất trung gian B-6 dưới dạng dầu trong (2,66 g, 13,1mmol, 71% qua 3 bước). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{17}NO$, 203,1; m/z theo thực nghiệm 204,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,06 (br. s, 1H), 2,51 (dt, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 1H).

Hợp chất trung gian B-7: Hợp chất (1S,4R,6R)-2-benzyl-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ol



Hợp chất trung gian B-7 được điều chế từ hợp chất trung gian B-6 theo quy trình của F. Carroll *et al.* [*J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2184-2191]. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{17}NO$, 203,1; m/z theo thực nghiệm 204,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,37 - 7,22 (m, 5H), 4,56 (s, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,80 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,30 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 0,99 (dt, J = 13,3, 2,9 Hz, 1H).

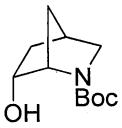
Hợp chất trung gian B-5: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Boc_2O (5,49 g, 25,2mmol) và 20% trọng lượng $Pd(OH)_2/C$ (2,36 g, 3,36mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-7 (3,41 g, 16,8mmol) trong EtOH (168mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí H_2 (quả bóng) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô đặc thành dầu trong mà dầu này được tinh chế thêm bằng sắc ký silicagel (10-60% EtOAc trong hexan), để thu được hợp chất trung gian B-5 dưới dạng chất rắn màu trắng (3,1g, 1,5mmol, 87%). $[\alpha]^D_{20}$ -11,2 (*c* 0,0065, MeOH). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{19}NO_3$, 213,1; m/z theo thực nghiệm 158,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 4,39 - 4,12 (m, 2H), 3,35 (br. s, 1H), 3,08 (dd, J = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 2,56 – 1,39 (m, 14H), 1,15 - 0,99 (m, 1H).

Quy trình điều chế raxemic (2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ol):

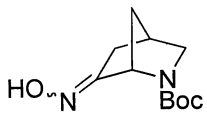
Hợp chất trung gian B-8: Hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Hợp chất trung gian B-8 được điều chế từ hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-oxo-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình của R. Nencka *et. al.* [*Tetrahedron* **2012**, *68*, 1286-1298]. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{19}NO_3$, 213,1; m/z theo thực nghiệm 158,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,39 - 4,08 (m, 2H), 3,36 (br.s, 1H), 3,10 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 2,56-1,41 (m, 14H), 1,17 - 1,01 (m, 1H).

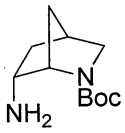
Quy trình điều chế chất đồng phân tinh khiết (2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin):

Hợp chất trung gian B-9: Hợp chất (1S,4R)-tert-butyl 6-(hydroxyimino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



NEt_3 (2,0mL, 14,4mmol), và hydroxylamin hydroclorua (789mg, 2,40mmol) được bổ sung vào bình chứa hợp chất trung gian B-4 (1,0 g, 4,7mmol) hòa tan trong EtOH (20mL) và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, được pha loãng bằng H_2O, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp sau đó được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất trung gian B-9 dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,018 g) và chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{18}N_2O_3$, 226,1; m/z theo thực nghiệm 171,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,71 và 7,41 (2s, 1H), 4,62 và 4,48 (2s, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,15 - 2,96 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,87 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

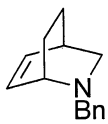
Hợp chất trung gian B-10: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-amino-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Hỗn hợp gồm $NiCl_2$ (1,15 g, 8,84mmol) và hợp chất trung gian B-9 (1,0 g, 4,4mmol) trong MeOH (30mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -35°C và $NaBH_4$ (3,34 g, 88,4mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau khi kết thúc bổ sung $NaBH_4$, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian thêm 25 phút và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H_2O và được cô đặc dưới áp suất giảm thành cặn màu nâu đậm và cặn này được hòa tan lại trong hỗn hợp gồm DCM và dung dịch nước NaOH 15% , và lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất hữu cơ gom lại được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất trung gian B-10 (209mg). Sau đó dung dịch NH_4OH 5N được bổ sung vào lớp nước cùng với DCM, NaCl, và xelit và sau vài phút khuấy, hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất rắn. Phần dịch lọc sau đó được chuyển vào phễu tách, các lớp được tách ra, và lớp nước được chiết bằng DCM (2 lần). Các chất hữu cơ gom lại được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất trung gian B-10 bổ sung (582mg) và được kết hợp với phần nêu trên để thu được hợp chất trung gian B-10 (791mg) dưới dạng dầu màu vàng và dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{20}N_2O_2$, 212,2; m/z theo thực nghiệm 213,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,13 - 3,92 (m, 1H), 3,41 - 3,27 (m, 2H), 2,99 (dd, J = 24,3, 9,6 Hz, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,47 (s, 10H), 1,22 - 1,07 (m, 2H), 0,85 - 0,74 (m, 1H).

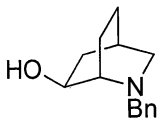
Quy trình A: Hợp chất (2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ol và 2-azabixyclo[2,2,2]octan-6-amin)

Hợp chất trung gian C-1: (R/S)-2-benzyl-2-azabixyclo[2,2,2]oct-5-en



Hợp chất trung gian C-1 được điều chế theo quy trình của S. Larsen *et al.* [*J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768-1769]. Formaldehyt chứa nước (2,03mL, 27,3mmol, 37% trọng lượng trong H_2O) được bổ sung vào dung dịch chứa phenylmetanamin (3,92 g, 27,3mmol) trong H_2O (5mL). Sau 2 phút, hợp chất 1,3-xyclohexadien (2mL, 21mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 55°C trong khoảng thời gian 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O và được chiết bằng Et_2O (2 lần). Lớp hữu cơ được gạn ra và lớp nước được bazơ hóa bằng KOH rắn và được chiết thêm bằng Et_2O (2 lần). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Chất cô đặc tiếp tục được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100% DCM đến 100% MeOH (kết hợp với 10% NH_3 2M) trong DCM) để thu được hợp chất trung gian C-1 dưới dạng dầu màu nâu, mà dầu này chứa tạp chất không đáng kể. Hợp chất trung gian C-1 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{17}N$, 199,1; m/z theo thực nghiệm 200,1 $[M+H]^+$.

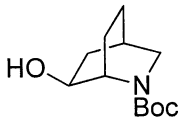
Hợp chất trung gian C-2: Hợp chất (R/S)-2-benzyl-2-azabixyclo[2,2,2]octan-6-ol



Hợp chất trung gian C-2 được tổng hợp theo quy trình của F. Carroll *et al.* [*J. Med. Chem.* **1992**, *35,* 2184-2191] trên chất nền tương tự. Dung dịch chứa hợp chất BH_3-THF 1M (BH_3-THF 1M trong THF, 1,11L, 1,11mol) được bổ sung nhỏ giọt qua phễu bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian C-1 (37g, 186mmol) trong THF (250mL) ở nhiệt độ 0°C. Khi bổ sung hết BH_3-THF, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau đó BH_3 dư được dập tắt bằng dung dịch THF-H_2O. Dung dịch NaOH 4M (100mL) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt H_2O_2 (30% trọng lượng/trọng lượng trong H_2O, 100mL), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C và được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp hai pha được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và K_2CO_3 được bổ sung vào theo từng phần. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF. NaCl rắn được bổ sung vào lớp nước còn lại và hỗn hợp thô được chiết bằng EtOAc (3 lần). Sau đó, các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4,

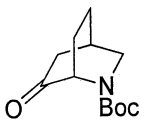
được lọc, và được cô đặc để thu được dầu màu vàng cam, mà dầu này được tinh chế thêm bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong hexan , tiếp theo là 10% MeOH (với 10% NH_3 2M) trong DCM) để thu được hợp chất trung gian C-2 dưới dạng dầu màu vàng (20,7g, 95,3mmol, 51%) mà dầu này chứa tạp chất không đáng kể. Hợp chất trung gian C-2 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{19}NO$, 217,2; m/z theo thực nghiệm 218,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian C-3: Hợp chất (R/S)-tert-Butyl 6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



Boc_2O (27,1 g, 124mmol) và 10% trọng lượng Degussa ướt Pd/C (5g, 4,77mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-2 (20,7 g, 95,3mmol) trong EtOH (477mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí H_2 (quả bóng) ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 48 giờ. Phân tích hỗn hợp phản ứng thô cho thấy rằng phần lớn hỗn hợp là amin đã được khử bảo vệ, hợp chất 2-azabixyclo[2,2,2]octan-6-ol. Đương lượng bổ sung của Boc_2O (27,1 g, 124mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Xelit và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô đặc thành dầu màu vàng để thu được hợp chất trung gian C-3 mà dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{21}NO_3$, 227,2; m/z theo thực nghiệm 172,2 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$.

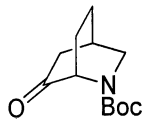
Hợp chất trung gian C-4A: Hợp chất (R/S)-tert-Butyl 6-oxo-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



IBX (31,9 g, 114mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-3 (21,6g, 95,0mmol) trong EtOAc (380mL), và hỗn hợp phản ứng không đồng nhất được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua Xelit, được rửa bằng EtOAc và được cô đặc. Hỗn hợp phản ứng

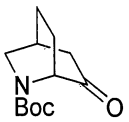
thô được hòa tan lại trong EtOAc và được rửa một lần bằng dung dịch nước Na_2CO_3 5%. Lớp nước tiếp tục được chiết bằng EtOAc (2 lần) và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc thành cặn màu nâu. Chất cô đặc tiếp tục được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-35% EtOAc trong hexan), để thu được hợp chất trung gian C-4A dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{19}NO_3$, 225,1; m/z theo thực nghiệm 170,1 [M+2H-*t*Bu]$^+$. HPLC phân tích sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 2 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 2 phút, với tốc độ dòng là 2,5mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 1,91 phút ở bước sóng 280nm.

Hợp chất trung gian C-4B: Hợp chất (1S,4R)-tert-butyl 6-oxo-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



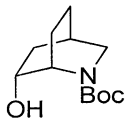
Hợp chất được nêu ở đề mục này được thu nhận dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn trong quá trình tinh chế SFC không đối xứng hợp chất trung gian C-4A mà được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC (5µm, 250 x 20mm), pha động 20% iPrOH: 80% CO_2, và tốc độ dòng là 80mL/phút (Nhiệt độ = 35°C). Sự rửa giải được giám sát theo sự hấp thụ ở bước sóng 250nm. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh được xác nhận bằng Phân tích SFC sử dụng cột Chiralpak IC (5µm, 150 x 4,6 mm), pha động 20% iPrOH+(0,3% $iPrNH_2$): 80% CO_2, và tốc độ dòng là 3mL/phút trong khoảng thời gian hơn 7 phút (Nhiệt độ = 35°C). Sự rửa giải được giám sát sự hấp thụ ở bước sóng 250nm. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh 100%, mà rửa giải tại một đỉnh (1,56 phút thời gian duy trì). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{19}NO_3$, 225,1; m/z theo thực nghiệm 170,1 [M+2H-*t*Bu]$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 4,42 - 4,15 (m, 1H), 3,62 - 3,34 (m, 2H), 2,49 - 2,32 (m, 3H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Hợp chất trung gian C-4C: Hợp chất(1R,4S)-tert-butyl 6-oxo-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



Hợp chất được nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn bằng cách tinh chế SFC không đối xứng hợp chất trung gian C-4A sử dụng cột Chiralpak IC (5µm, 250 x 20 mm), pha động 20% iPrOH: 80% CO_2, và tốc độ dòng là 80mL/phút (Nhiệt độ = 35°C). Sự rửa giải được giám sát ở dải hấp thụ ở bước sóng 250nm. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh được xác nhận bằng Phân tích SFC sử dụng cột Chiralpak IC (5µm, 150 x 4,6 mm), pha động 20% iPrOH+(0,3% $iPrNH_2$): 80% CO_2, và tốc độ dòng là 3mL/phút trong khoảng thời gian hơn 7 phút (Nhiệt độ = 35°C). Sự rửa giải được giám sát dựa vào dải hấp thụ ở bước sóng 250nm. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh 100%, mà rửa giải ở đỉnh (2,18 phút thời gian duy trì). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{19}NO_3$, 225,1; m/z theo thực nghiệm 170,1 [M+2H-*t*Bu]$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 4,41 - 4,13 (m, 1H), 3,57 - 3,31 (m, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

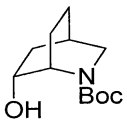
Hợp chất trung gian C-5A: Hợp chất (R/S)-tert-Butyl 6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



Dung dịch 1M của L-Selectride (1M trong THF, 1,7mL, 1,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-4A (150mg, 0,666mmol) trong THF khan (3mL) ở nhiệt độ -78°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ đó trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và dung dịch NaOH 3M (0,71mL) được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch chứa H_2O_2 (30% trọng lượng/trọng lượng trong H_2O, 0,37mL). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp hai pha sau đó được cô đặc trong chân không để loại bỏ THF và lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc thành dầu, và dầu này được tinh chế thêm bằng sắc

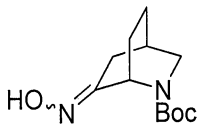
ký silicagel (10-100% EtOAc trong hexan), để thu được hợp chất trung gian C-5A dưới dạng chất rắn màu trắng (114mg, 0,502mmol, 75%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{21}NO_3$, 227,2; m/z theo thực nghiệm 172,2 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,38 - 3,20 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 3H), 1,46 (d, J = 4,9 Hz, 9H), 1,43 - 1,37 (m, 1H).

Hợp chất trung gian C-5B: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



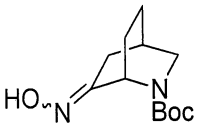
Hợp chất trung gian C-5B được điều chế tương tự như hợp chất trung gian C-5A, thay thế hợp chất trung gian raxemic C-4A bằng hợp chất trung gian tinh khiết đồng phân đối ảnh C-4B. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{21}NO_3$, 227,2; m/z theo thực nghiệm 172,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$.

Hợp chất trung gian C-6A: Hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-(hydroxyimino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



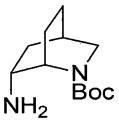
NEt_3 (1mL, 7,2mmol), và hydroxylamin hydroclorua (300mg, 4,32mmol) được bổ sung vào bình chứa hợp chất trung gian C-4A (324mg, 1,44mmol) mà được hòa tan trong EtOH (5mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được cô đặc, được pha loãng bằng H_2O, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp sau đó được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất trung gian C-6A dưới dạng chất rắn màu đỏ tía nhạt (351mg) và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{20}N_2O_3$, 240,2; m/z theo thực nghiệm 184,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$.

Hợp chất trung gian C-6B: Hợp chất(1S,4R)-tert-butyl 6-(hydroxyimino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



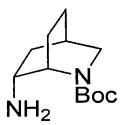
Hợp chất trung gian C-6B được điều chế tương tự như hợp chất trung gian C-6A, thay thế hợp chất trung gian raxemic C-4A bằng hợp chất trung gian tinh khiết đồng phân đối ảnh C-4B. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{20}N_2O_3$, 240,2; m/z theo thực nghiệm 241,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian C-7A: Hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-amino-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



Hỗn hợp gồm $NiCl_2$ (373mg, 2,88mmol) và hợp chất trung gian C-6A (346mg) trong MeOH (12mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -35°C và $NaBH_4$ (1,09 g, 28,8mmol) được bổ sung theo từng phần vào hỗn hợp phản ứng. Khi bổ sung xong $NaBH_4$, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H_2O. Xelit được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng thô được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc và phần dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm thành cặn màu nâu đậm và cặn này được hòa tan lại trong hỗn hợp gồm DCM và dung dịch nước NaOH 15%. Lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được lọc qua Xelit, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất trung gian C-7A (308mg) dưới dạng dầu màu nâu mà dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{22}N_2O_2$, 226,2; m/z theo thực nghiệm 227,2 $[M+H]^+$.

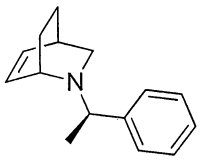
Hợp chất trung gian C-7B: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-amino-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



Hợp chất trung gian C-7B Hợp chất này được điều chế tương tự như hợp chất trung gian C-7A, thay thế hợp chất trung gian raxemic C-6A bằng hợp chất trung gian tinh khiết đồng phân đối ảnh C-6B. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{22}N_2O_2$, 226,2; m/z theo thực nghiệm 227,2 $[M+H]^+$.

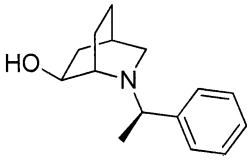
Quy trình khác để điều chế hợp chất (2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ol):

Hợp chất trung gian C-8: Hợp chất (R/S)-2-((R)-1-phenyletyl)-2-azabixyclo[2,2,2]oct-5-en



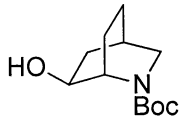
Hợp chất trung gian C-8 được điều chế theo quy trình của C. Chiu *et al.* [*Synthetic Communications* **1996**, *26*, 577-584] trên chất nền tương tự. Hợp chất (+)-α-metyl-benzylamin (6,95mL, 54,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa H_2O (5,4mL) và HCl 12M (5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó, formaldehyt chứa nước (4,06mL, 54,6mmol, 37% trọng lượng trong H_2O) và hợp chất 1,3-xyclohexadien (4mL, 42mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C trong khoảng thời gian 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O và hỗn hợp phản ứng thô được chiết bằng Et_2O (2 lần). Pha nước được bazơ hóa bằng KOH, được chiết bằng Et_2O (2 lần), được bão hòa bằng NaCl rắn, và được chiết thêm một lần nữa bằng Et_2O. Các chất hữu cơ gom lại được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc để thu được dầu màu vàng mà dầu này được tinh chế thêm bằng sắc ký silicagel (MeOH 0-10% (với 10% NH_3 2M) trong DCM) để thu được hợp chất trung gian C-8 dưới dạng dầu màu vàng cam (*ca.* 3:1 dr). Hợp chất trung gian C-8 được thực hiện tiếp dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{15}H_{19}N$, 213,2; m/z theo thực nghiệm 214,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian C-9: Hợp chất (R/S)-2-((R)-1-phenyletyl)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-6-ol



Hợp chất trung gian C-9 được tổng hợp theo quy trình của F. Carroll *et al.* [*J. Med. Chem.* **1992**, *35,* 2184-2191] trên chất nền tương tự. Dung dịch 1M của BH_3-THF (1 M BH_3-THF trong THF, 68mL, 68mmol) được bổ sung nhỏ giọt qua phễu bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian C-8 (2,88 g, 13,5mmol) trong THF (42mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung xong BH_3-THF, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó BH_3 dư được dập tắt bằng dung dịch chứa THF-H_2O. Dung dịch NaOH 4M (8mL) được bổ sung vào, tiếp theo là sự bổ sung nhỏ giọt của H_2O_2 (30% trọng lượng/trọng lượng trong H_2O, 8mL), và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ 40°C và được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp hai pha sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và K_2CO_3 được bổ sung vào một lần. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và được hòa tan lại trong DCM. Hỗn hợp phản ứng thô được rửa bằng H_2O và pha nước được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc và chất cô đặc tiếp tục được tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH 0-10% (với 10% NH_3 2M) trong DCM) để thu được hợp chất trung gian C-9 dưới dạng bọt màu nâu vàng (1,35 g, 5,84mmol, 43%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{15}H_{21}NO$, 231,2; m/z theo thực nghiệm 232,2 $[M+H]^+$.

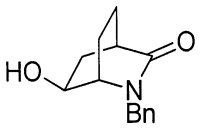
Hợp chất trung gian C-10: Hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



Hợp chất trung gian C-10 được điều chế tương tự như hợp chất trung gian C-3, thay thế hợp chất trung gian raxemic C-2 bằng hợp chất trung gian schlemic C-9, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{21}NO_3$, 227,2; m/z theo thực nghiệm 172,2

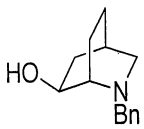
[M+2H-*t*Bu]$^+$. Hợp chất trung gian C-10 có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian C-4A, mà có thể thu được dưới dạng chất đồng phân không đối ảnh đơn (Hợp chất trung gian C-4B hoặc C-4C) bằng cách tinh chế SFC không đối xứng như được mô tả trên đây.

Hợp chất trung gian C-11: Hợp chất (R/S)-2-benzyl-6-hydroxy-2-azabixyclo[2,2,2]octan-3-on



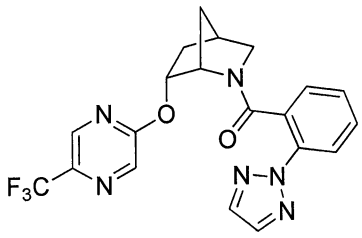
Hợp chất trung gian C-11 được tổng hợp theo quy trình nêu trong US3674793. Hỗn hợp gồm metyl este của axit 7-oxabixyclo[4,1,0]heptan-3-carboxylic (268,0 g, 1,72 mol) và benzylamin (170,0 g, 1,58 mol) trong etanol (1,3 L) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 20 giờ và hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi. Cặn dầu được khuấy ở nhiệt độ 200°C trong khoảng thời gian 2 giờ để chưng cất các sản phẩm phụ có độ sôi thấp. Cặn tạo thành được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng dung dịch chứa natri hydroxit (51,0g, 1,27mol) trong metanol (1,0L) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng hỗn hợp gồm nước muối (1,5L) và nước (750mL). Lớp nước được chiết bằng diclometan (3 lần) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Cặn dầu được nghiền thành bột bằng diisopropyl ete (400mL) để thu được hợp chất trung gian C-11 (190,0 g, 0,82 mol, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{17}NO_2$, 231,1; m/z theo thực nghiệm 232,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 – 7,12 (m, 5H), 4,99 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,76 – 3,61 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 1,91 (m, 2H), 1,79 – 1,51 (m, 2H), 1,45 – 1,16 (m, 2H).

Hợp chất trung gian C-2: Hợp chất 2-benzyl-2-azabixyclo[2,2,2]octan-6-ol



Dung dịch chứa hợp chất trung gian C-11 (170,0g, 716,4mmol) được bổ sung nhỏ giọt dưới dạng dung dịch trong THF (720mL) vào huyền phù của Lithi nhôm hydrua (54,4g, 1,43 mol) trong THF (180mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được gia nhiệt cẩn thận đến nhiệt độ 60°C và được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ. Huyền phù tạo thành được để nguội đến nhiệt độ 0°C và được pha loãng bằng dietyl ete (540mL). Natri sulfat decahydrat (450 g) theocác phần nhỏ được bổ sung vào huyền phù này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 16 giờ. Huyền phù được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi. Cặn được nghiền thành bột bằng hexan (100mL) để thu được hợp chất trung gian C-2 (130,2 g, 0,60mol, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{19}NO$, 217,2; m/z theo thực nghiệm 218,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 – 7,25 (m, 4H), 7,25 – 7,10 (m, 1H), 4,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,71 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 2H), 1,94 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,82 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 1H), 1,52 – 1,37 (m, 2H), 1,32 – 1,15 (m, 1H). Hợp chất trung gian C-2 có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian C-4A, mà có thể thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn (Hợp chất trung gian C-4B hoặc C-4C) bằng cách tinh chế SFC không đối xứng như được mô tả trên đây.

Ví dụ 1: Hợp chất (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (28mg, 0,70mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào hợp chất trung gian B-8 (100mg, 0,469mmol) mà được hòa tan trong DMF (3mL). Sau 5 phút, hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin (0,087mL, 0,70mmol) được bổ sung vào

và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong khoảng thời gian 3,5 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-20% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (151mg, 0,420mmol, 90%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$, 359,1; m/z theo thực nghiệm 304,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d. Hợp chất tồn lại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,27 - 8,24 và 8,16 - 8,12 (2m, 1H), 5,45 - 5,30 (m, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,85 - 1,04 (m, 12H).

Bước B: Hợp chất (R/S)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

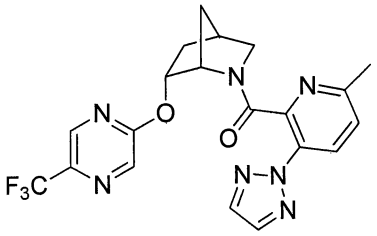
HCl 4M trong dioxan (6mL) được bổ sung vào hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (151mg, 0,42mmol) trong EtOAc (1mL). Sau 3,25 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B này, mà hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{12}F_3N_3O$, 259,1; m/z theo thực nghiệm 260,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,4mL, 2,32mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được bổ sung vào hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B này (43mg) và hợp chất trung gian A-1 (24mg, 0,13mmol) trong DMF (1,5mL). Sau khi kết thúc phản ứng, bước tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp điều chế Agilent Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (9mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$, 430,1; m/z theo thực nghiệm 431,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,80:0,20), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,25 (s, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 3H), 7,32 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,97 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H),

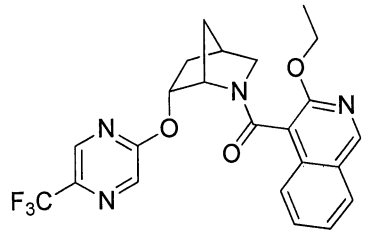
3,62 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,33 - 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 2: Hợp chất (R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như ví dụ 1, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-20, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$, 445,1; m/z theo thực nghiệm 446,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,78:0,22), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,30 - 8,27 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 5,01 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 3H).

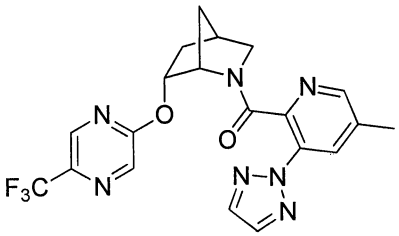
Ví dụ 3: Hợp chất (R/S)-(3-etoxyisoquinolin-4-yl)((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 1, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-21, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$, 458,2; m/z theo thực nghiệm 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,72 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,30 (ddd, J =

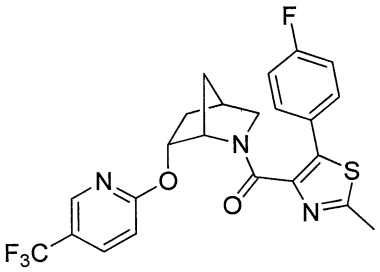
8,1, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,39 (m, 3H), 3,87 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,38 (m, 4H).

Ví dụ 4: Hợp chất (R/S)-5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 1, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-19, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$, 445,1; m/z theo thực nghiệm 446,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 5,10 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 4H), 1,71 - 1,54 (m, 3H).

Ví dụ 5: Hợp chất (R/S)-(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (56mg, 1,41mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào hợp chất trung gian B-8 (200mg, 0,94mmol) mà được hòa tan trong DMF (5mL). Sau 5 phút, hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyridin (340mg, 1,87mmol) được bổ sung vào và

hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 5,75 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng H_2O, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-30% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (300mg, 0,84mmol, 89%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$, 358,2; m/z theo thực nghiệm 359,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,47 - 8,37 (m, 1H), 7,84 – 7,69 (m, 1H), 6,87 - 6,68 (m, 1H), 5,45 - 5,29 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 1H), 2,31 – 2,16 (m, 1H), 1,80 - 1,09 (nhiều vạch đa bội , 12H).

Bước B: Hợp chất (R/S)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

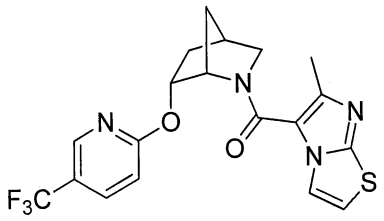
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (5mL) được bổ sung vào hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A này (300mg, 0,84mmol) trong EtOAc (1mL). Sau 7 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B này (243mg) mà hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{13}F_3N_2O$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (R/S)-(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (38mg, 0,10mmol) được bổ sung vào hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B này (30mg) và hợp chất trung gian A-14 (24mg, 0,10mmol) trong DMF (1mL). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng MgSO4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (40,3mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F4N_3O_2S$, 477,1 m/z theo thực nghiệm 478,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,19 - 8,14 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,61

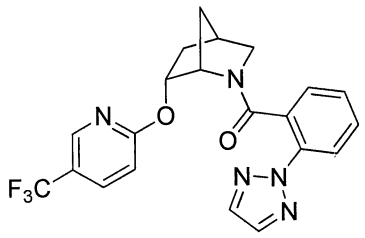
- 6,54 (m, 1H), 5,03 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H).

Ví dụ 6: Hợp chất (R/S)-(6-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5, thay thế hợp chất trung gian A-14 bằng hợp chất trung gian A-17, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2S$, 422,1; m/z theo thực nghiệm 423,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,08 (br.s, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 6,68 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,53 - 6,41 (m, 1H), 5,22 - 5,08 (m, 1H), 4,98 - 4,85 (m, 1H), 3,87 - 3,65 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,85 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,49 (dt, J = 13,6, 3,5 Hz, 1H).

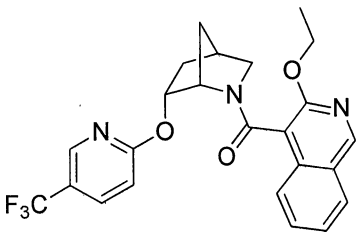
Ví dụ 7: Hợp chất (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-1, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$, 429,2; m/z theo thực nghiệm 430,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 2H), 5,00 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,07 -

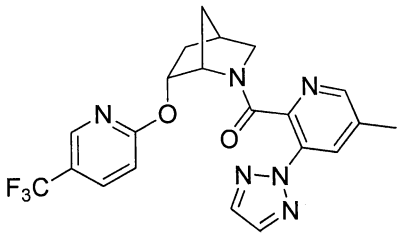
4,03 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 8: Hợp chất (R/S)-(3-etoxyisoquinolin-4-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-21 và sự tinh chế bổ sung sử dụng Phương pháp điều chế Shimadzu X. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$, 457,2; m/z theo thực nghiệm 458,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,71 (s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m bị vùi lấp, 1H), 7,10 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,66 (m, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,86 (dt, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,50 (dt, J = 13,7, 3,8 Hz, 1H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

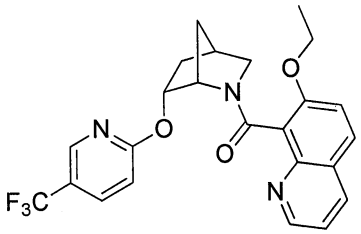
Ví dụ 9: Hợp chất (R/S)-(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-19, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z theo thực nghiệm 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H),

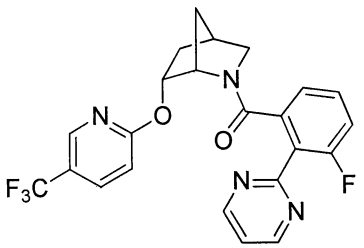
7,82 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,02 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,68 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,0, 1,2 Hz, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 3H).

Ví dụ 10: Hợp chất (R/S)-(7-etoxyquinolin-8-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-25, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{22}F_3N_3O_3$, 457,2; m/z theo thực nghiệm 458,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong 20mM NH_4OH trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,49 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254 nm.

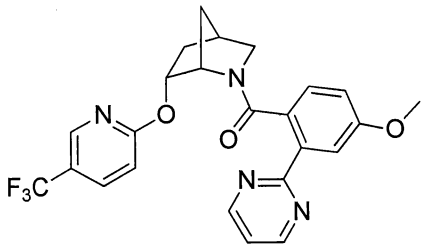
Ví dụ 11: Hợp chất (R/S)-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z theo thực nghiệm 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,82:0,18), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 3H),

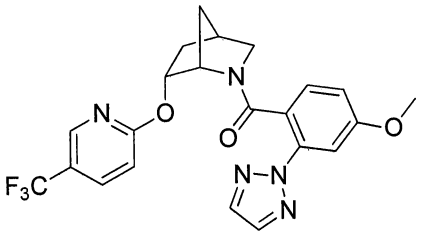
5,06 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,94 - 0,87 (m, 1H).

Ví dụ 12: Hợp chất (R/S)-(4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



DCM (0,8mL) và DIPEA (0,05mL, 0,29mmol) được bổ sung vào hợp chất được nêu ở đề mục của ví dụ 5 Bước B (20mg) và hợp chất trung gian A-15 (15mg, 0,066mmol). Sau đó, T_3P (0,11mL, 0,18mmol, dung dịch 50% trong DMF) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 45°C. Sau khi kết thúc phản ứng, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO3 bão hòa, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (9,3mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$, 470,2; m/z theo thực nghiệm 471,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,82:0,18), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 1H).

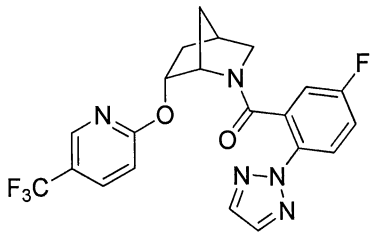
Ví dụ 13: Hợp chất (R/S)-4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-5, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$, 459,1; m/z theo thực nghiệm 460,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (dt, *J* = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (dt, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 1H).

ORTEP của ví dụ 13 được thể hiện trong Fig.1,

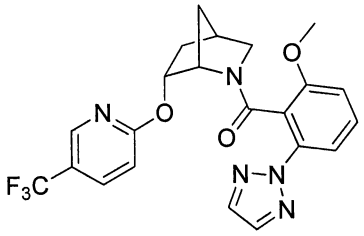
Ví dụ 14: Hợp chất (R/S)-(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z theo thực nghiệm 448,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 4H), 7,00 (ddd, *J* = 9,0, 7,6, 2,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 5,02 (dt, *J* = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,59 (dt, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,27 (m, 1H).

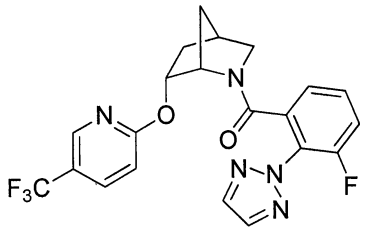
ORTEP của ví dụ 14 được thể hiện trong Fig.2,

Ví dụ 15: Hợp chất (R/S)-2-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-13, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$, 459,2; m/z theo thực nghiệm 460,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,42 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

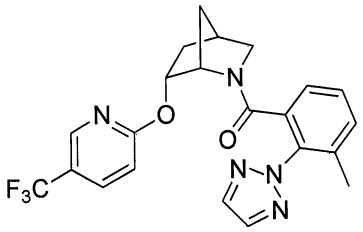
Ví dụ 16: Hợp chất (R/S)-(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z theo thực nghiệm 448,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,86:0,14), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,16 (ddd, J = 9,9, 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (dt, J =

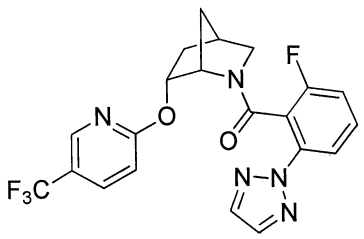
10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 1H), 1,19 - 1,10 (m, 1H).

Ví dụ 17: Hợp chất (R/S)-(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-22, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$, 443,2 m/z theo thực nghiệm 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,15 - 8,11 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,99 - 6,82 (m, 3H), 5,09 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 4H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H).

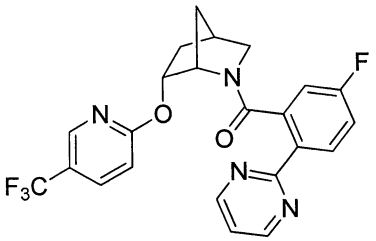
Ví dụ 18: Hợp chất (R/S)-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-11, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z theo thực nghiệm 448,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 4H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 1H), 6,61 (td, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,03 –

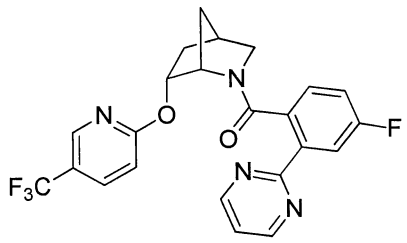
4,00 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 19: Hợp chất (R/S)-(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1 m/z theo thực nghiệm 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H).

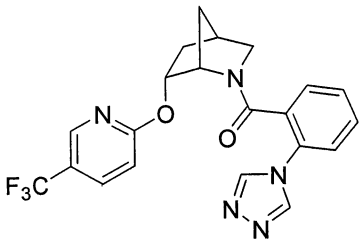
Ví dụ 20: Hợp chất (R/S)-(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1 m/z theo thực nghiệm 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,84:0,16), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,12 - 8,09 (m,

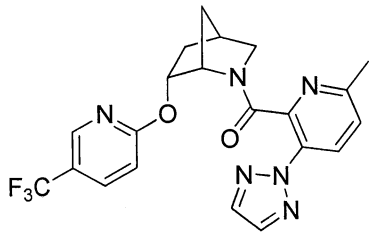
1H), 7,93 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 1H), 6,63 - 6,55 (m, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 21: Hợp chất (R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-9, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$, 429,1 m/z theo thực nghiệm 430,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,84:0,16), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,44 (s, 2H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 1H), 3,90 (br.s, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,52 - 1,33 (m, 2H), 1,05 - 0,86 (m, 1H).

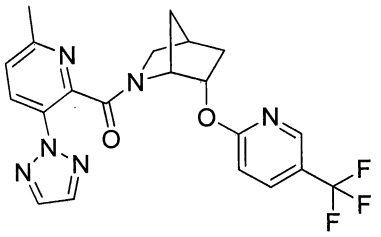
Ví dụ 22: Hợp chất (R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian A-20, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z theo thực nghiệm 445,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,82:0,18), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,71 -

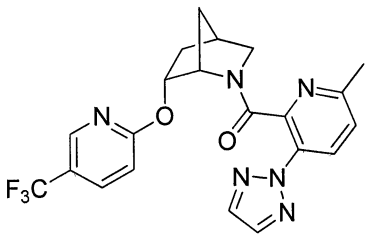
7,66 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,68 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 4H), 1,53 - 1,42 (m, 3H).

Ví dụ 23: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1R,4S,6S)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



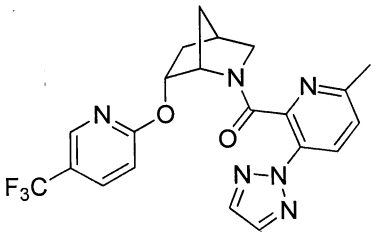
Hợp chất được nêu ở đề mục này với cấu hình tuyệt đối mà được xác nhận bởi ví dụ 25, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn bằng cách tinh chế SFC không đối xứng của ví dụ 22 mà được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC (5um 250 x 21 mm), pha động 20% EtOH: 80% CO_2, và tốc độ dòng là 40mL/phút (Nhiệt độ = 40 °C). Sự rửa giải được giám sát dựa vào dải hấp thụ ở bước sóng 270nm. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi Phân tích SFC bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC (5um 250 x 4,6 mm), pha động 20% EtOH: 80% CO_2, và tốc độ dòng là 2mL/phút trong khoảng thời gian hơn 45 phút (Nhiệt độ = 40 °C). Sự rửa giải được giám sát dựa vào dải hấp thụ ở bước sóng 270nm. (Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh >98%) mà rửa giải dưới dạng hai pic với pic phụ ban đầu, tiếp theo là pic chính thứ hai (do có các chất đồng phân quay quang), 6,77 phút và 23,40 phút: thời gian duy trì). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z theo thực nghiệm 445,2 $[M+H]^+$. Dữ liệu ^1H NMR theo Ví dụ 22,

Ví dụ 24: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất được nêu ở đề mục này, cấu hình tuyệt đối được xác định theo ví dụ 25, thu được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn bằng cách tinh chế SFC không đối xứng của ví dụ 22 mà được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC (5um 250 x 21 mm), pha động 20% EtOH: 80% CO_2, và tốc độ dòng là 40mL/phút (Nhiệt độ = 40 °C). Sự rửa giải được giám sát dựa vào dải hấp thụ ở bước sóng 270nm. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh được xác nhận bởi Phân tích SFC bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC (5um 250 x 4,6 mm), pha động 20% EtOH: 80% CO_2, và tốc độ dòng là 2mL/phút trong khoảng thời gian hơn 45 phút (Nhiệt độ = 40 °C). Sự rửa giải được giám sát dựa vào dải hấp thụ ở bước sóng 270nm. (Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh >98%) mà rửa giải theo hai pic với pic phụ ban đầu, tiếp theo là pic chính thứ hai (do có các chất đồng phân hình học quay quang), 7,75 phút và 11,79 phút: thời gian duy trì). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z theo thực nghiệm 445,2 $[M+H]^+$. Dữ liệu ^1H NMR trùng khớp với ví dụ 22.

Ví dụ 25: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (119mg, 2,97mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (422mg, 1,98mmol) hòa tan trong DMF (8mL). Sau 5 phút, hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyridin (718mg, 3,96mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 4,75 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng H_2O, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần).Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-25% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này

(622mg, 1,74mmol, 88%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$, 358,2; m/z theo thực nghiệm 359,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,75:0,25)) δ 8,44 - 8,37 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 0,75H), 7,73 - 7,66 (m, 0,25H), 6,82 - 6,77 (m, 0,75H), 6,73 - 6,68 (m, 0,25H), 5,44 - 5,37 (m, 0,25H), 5,34 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 0,75H), 4,58 - 4,53 (m, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 9,6, 1,3 Hz, 0,75H), 3,13 (d, J = 9,5 Hz, 0,25H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,79 - 1,58 (m, 2H), 1,47 - 1,23 (m, 3H), 1,12 (s, 7H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

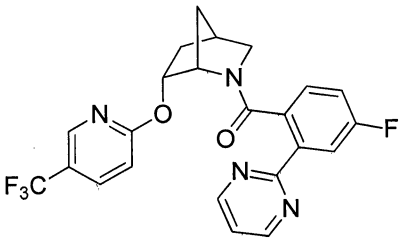
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (10mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A (622mg, 1,74mmol) trong EtOAc (1mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B (507mg) và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{13}F_3N_2O$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,3mL, 1,74mmol) và HATU (142mg, 0,37mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B (100mg) và hợp chất trung gian A-20 (84mg, 0,37mmol) trong DMF (4mL). Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (112mg). Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh được xác định theo Phân tích SFC bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC (5um 250 x 4,6 mm), pha động 20% EtOH: 80% CO_2, và tốc độ dòng là 2mL/phút trong khoảng thời gian hơn 45 phút (Nhiệt độ = 40 °C). Sự rửa giải được giám sát dựa vào dải hấp thụ ở bước sóng 270nm. (100% chất đồng phân đối ảnh đơn) mà rửa giải theo hai pic với pic phụ ban đầu, tiếp theo là pic chính thứ hai (do có các chất đồng phân hình học quay quang), 7,69 phút và 11,90 phút thời gian duy trì). MS

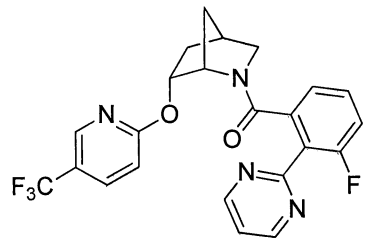
(ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z theo thực nghiệm 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR dữ liệu khớp với ví dụ 22,

Ví dụ 26: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25 thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1 m/z theo thực nghiệm 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,59 (ddd, J = 8,5, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,23 (m, 1H).

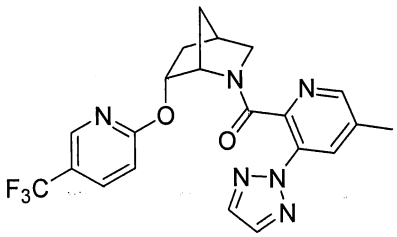
Ví dụ 27: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25 thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1 m/z theo thực nghiệm 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H),

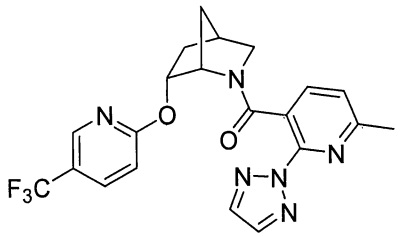
8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 3H), 5,06 (dt, *J* = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,45 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,95 - 0,86 (m, 1H).

Ví dụ 28: Hợp chất (5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-19, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2 m/z theo thực nghiệm 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,86:0,14), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 5,02 (dt, *J* = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 3,69 (dt, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 4H), 1,58 - 1,46 (m, 3H).

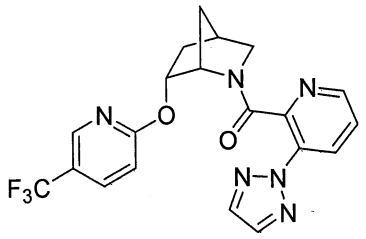
Ví dụ 29: Hợp chất (6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-3, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2 m/z theo thực nghiệm 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,83:0,17), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,88

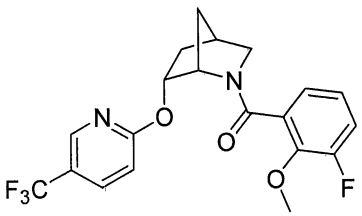
(s, 2H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 1H).

Ví dụ 30: Hợp chất (3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-28, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$, 430,1 m/z theo thực nghiệm 431,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,80:0,20), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,17 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,64 - 1,48 (m, 3H).

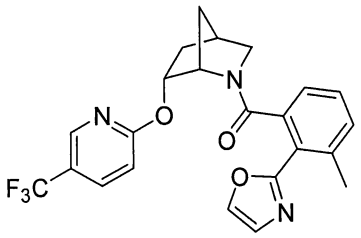
Ví dụ 31: Hợp chất (3-flo-2-metoxyphenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-18, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_4N_2O_3$, 410,1 m/z theo thực nghiệm 411,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang

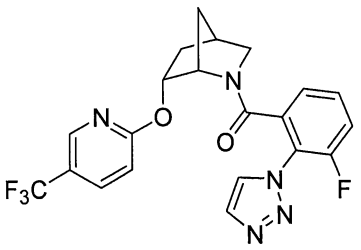
(0,83:0,17), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,74 – 7,71 (m, 1H), 6,92 (ddd, J = 11,5, 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,79 (d, 8,7 Hz, 1H), 6,67 – 6,49 (m, 2H), 5,07 (dt, *J* = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 3,69 (dt, *J* = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 11,1, 1,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,44 (dt, *J* = 13,5, 3,6 Hz, 1H).

Ví dụ 32: Hợp chất (3-metyl-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-27, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$, 443,1 m/z theo thực nghiệm 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 3H), 5,04 (dt, *J* = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 2H).

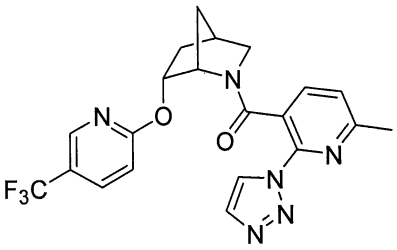
Ví dụ 33: Hợp chất (3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-33, MS (ESI) khối lượng theo tính toán

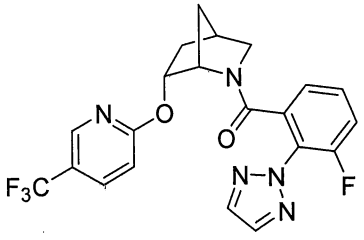
cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1 m/z theo thực nghiệm 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,76:0,24), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 5,14 (dt, J = 9,9, 3,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 0,94 - 0,89 (m, 1H).

Ví dụ 34: Hợp chất (6-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



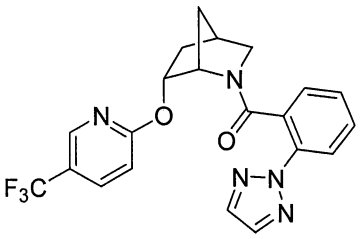
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-4, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2 m/z theo thực nghiệm 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,87:0,13), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 2H).

Ví dụ 35: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



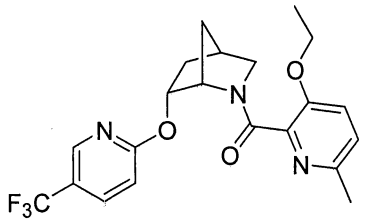
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1 m/z theo thực nghiệm 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 9,9, 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,81 (m, 3H), 5,06 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 1H).

Ví dụ 36: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



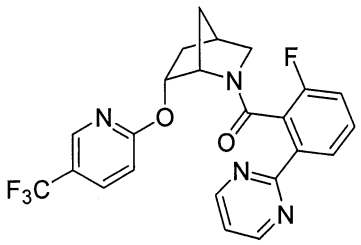
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-1, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$, 429,1 m/z theo thực nghiệm 430,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,87:0,13), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 4,99 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,47 - 1,23 (m, 3H).

Ví dụ 37: Hợp chất (3-etoxy-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



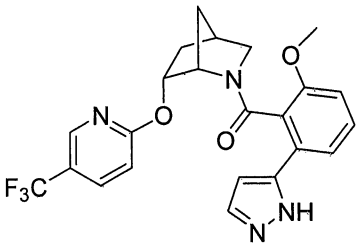
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-8, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$, 421,2 m/z theo thực nghiệm 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,83:0,17), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 5,00 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 2H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 4H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 3H).

Ví dụ 38: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



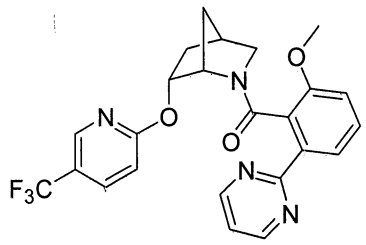
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-6 và thay thế bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X bằng sắc ký silicagel (15-80% EtOAc (bằng 10% MeOH) trong hexan). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z theo thực nghiệm 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,78:0,22), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 4,97 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,14 – 4,09 (m, 1H), 3,68 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,25 - 1,18 (m, 1H).

Ví dụ 39: Hợp chất (2-metoxy-6-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



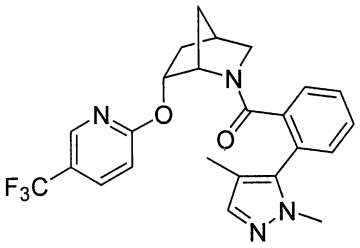
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-30, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_3N_4O_3$, 458,2; m/z theo thực nghiệm 459,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,00 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 4H), 3,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,55 - 1,22 (m, 3H).

Ví dụ 40: Hợp chất (2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



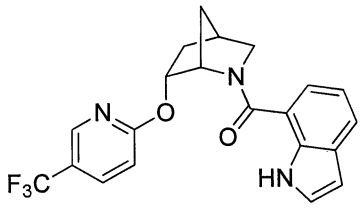
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-24, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$, 470,2; m/z theo thực nghiệm 471,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong 20mM NH_4OH trong khoảng thời gian 2 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 2 phút, ở tốc độ dòng là 2,5mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 2,01 và 2,24 phút (các chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254 nm.

Ví dụ 41: Hợp chất (2-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



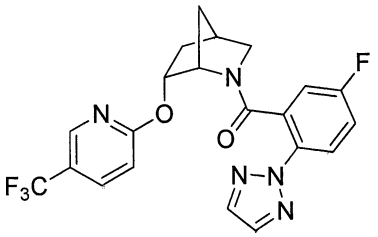
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-31, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$, 456,2; m/z theo thực nghiệm 457,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,74:0,26), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,91 (m, 1H), 4,05 - 4,03 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 2,54 – 2,49 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 1H).

Ví dụ 42: Hợp chất (1H-indol-7-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



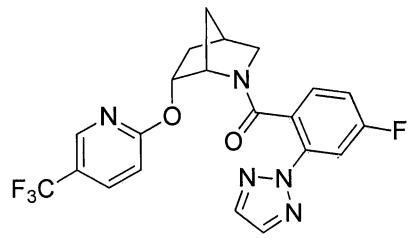
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-29 và thay thế bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X bằng sắc ký silicagel (0-60% EtOAc (với 10% MeOH) trong hexan). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_3N_3O_2$, 401,1; m/z theo thực nghiệm 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 7,92 (br. s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,32 - 6,25 (m, 1H), 5,06 (dt, *J* = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 4,67 (br. s, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,30 (dt, *J* = 13,4, 3,5 Hz, 1H).

Ví dụ 43: Hợp chất (5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,2; m/z theo thực nghiệm 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 5,01 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,58 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 1H).

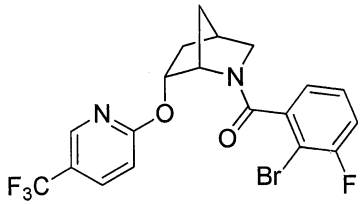
Ví dụ 44: Hợp chất (4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-12, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,2; m/z theo thực nghiệm 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,52 (td, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 5,01 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz,

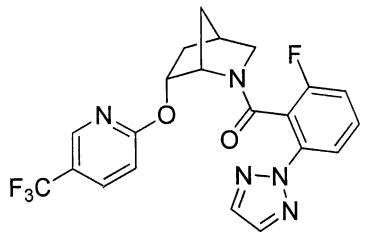
1H), 4,03 (s, 1H), 3,63 (dt, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 1H).

Ví dụ 45: Hợp chất (2-bromo-3-flophenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-32, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{15}BrF_4N_2O_2$, 458,0; m/z theo thực nghiệm 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,82:0,18), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (td, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,73 (br. s, 1H), 6,63 (br. s, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,23 (br. s, 1H), 3,73 (dt, *J* = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,46 (dt, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H).

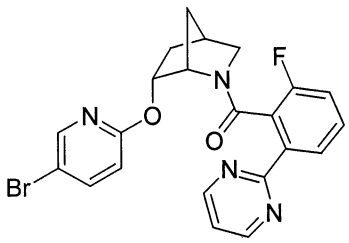
Ví dụ 46: Hợp chất (2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-11, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,2; m/z theo thực nghiệm 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8

Hz, 1H), 6,60 (td, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 1H).

Ví dụ 47: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (38mg, 0,95mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (101mg, 0,474mmol) hòa tan trong DMF (3mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được sục rửa bằng DMF bổ sung (1,0mL) và sau đó hợp chất 5-bromo-2-flopyridin (0,078mL, 0,76mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 3,25giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng H_2O, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần).Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-25% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (149mg, 0,40mmol, 85%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{21}BrN_2O_3$, 368,1; m/z theo thực nghiệm 369,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại đưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,75:0,25)) δ 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,75H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 0,25H), 6,63 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 0,75H), 6,57 - 6,52 (m, 0,25H), 5,29 (dt, J = 9,8, 3,0 Hz, 0,25H), 5,22 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 0,75H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 0,75H), 3,15 - 3,09 (m, 0,25H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,43 (s, 2H), 1,41 - 1,23 (m, 1H), 1,16 (s, 7H).

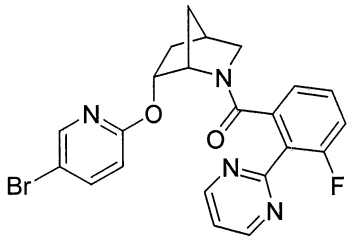
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A (149mg, 0,404mmol) trong EtOAc (1,5mL). Sau 3,25 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B (128mg) và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{13}BrN_2O$, 268,0; m/z theo thực nghiệm 269,0 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.

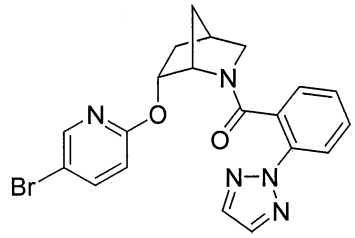
DIPEA (0,25mL, 1,45mmol) và HATU (41mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B (30mg) và hợp chất trung gian A-6 (24mg, 0,11mmol) trong DMF (1,5mL). Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$, 468,1; m/z theo thực nghiệm 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,79:0,21), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,23 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 2H), 4,86 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 1H).

Ví dụ 48: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$, 468,1; m/z theo thực nghiệm 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,85 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,96 (dt, *J* = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,31 (dt, *J* = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 0,98 - 0,87 (m, 1H).

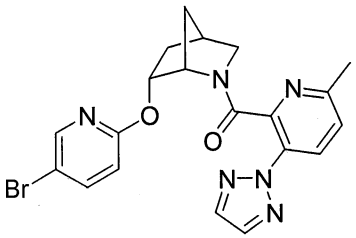
Ví dụ 49: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-1, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}BrN_5O_2$, 439,1; m/z theo thực nghiệm 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,85 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,75 (dd, *J* = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,89 (dt, *J* = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,59 (dt, *J* = 10,9, 3,2

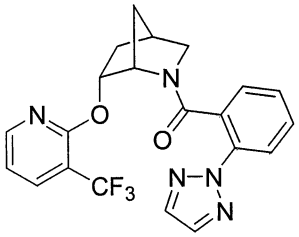
Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 50: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-20, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$, 454,1; m/z theo thực nghiệm 455,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85: 0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 3H).

Ví dụ 51: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (38mg, 0,95mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (101mg, 0,474mmol) hòa tan trong DMF (3mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1,0mL) và hợp chất 2-flo-3-(triflometyl)pyridin (0,091mL, 0,76mmol) sau đó được bổ sung

vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 3 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, dung dịch Nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-35% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (87mg, 0,24mmol, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$, 358,2; m/z theo thực nghiệm 303,1 [M+2H-*t*Bu]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,68:.0,32), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,35 - 8,25 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,32 (dt, *J* = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 3,42 (dt, *J* = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,63 (br. s, 1H), 1,48 (dt, *J* = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

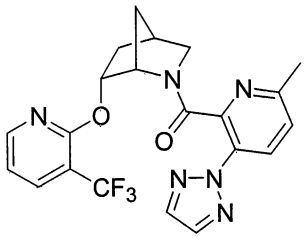
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A (86mg, 0,24mmol) trong EtOAc (1mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của Bước B (76,5mg) dưới dạng chất rắn màu trắng và chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{13}F_3N_2O$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,1 [M+H]$^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (75 µL, 0,44mmol) và HATU (36mg, 0,093mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (25mg) và hợp chất trung gian A-1 (18mg, 0,093mmol) trong DMF (0,8mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, Nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-60% EtOAc trong hexan) thu được hợp

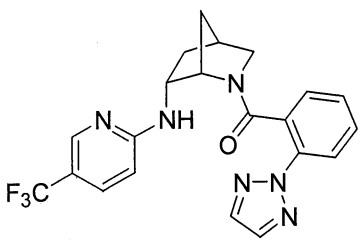
chất được nêu ở đề mục này (29mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$, 429,1; m/z theo thực nghiệm 430,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,76:0,24), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,93 - 7,82 (m, 4H), 7,81 (s, 2H), 7,07 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,75 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 1H).

Ví dụ 52: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 51 thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-20, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z theo thực nghiệm 445,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,72:0,28), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 4,97 (dt, *J* = 10,4, 3,3 Hz, 1H), 4,31 (br. s, 1H), 3,70 (dt, *J* = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,58 - 1,15 (m, 3H).

Ví dụ 53: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

$Pd(OAc)_2$ (24mg, 0,035mmol) và BINAP raxemic (22mg, 0,035mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa toluen đã khử khí (9mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng N_2 trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyridin (159mg, 0,874mmol), hợp chất trung gian B-10 (204mg), và natri tert-butoxit (121mg, 1,22mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit và đệm lọc được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn thô được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của Bước A (198mg, 0,554mmol, 63%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$, 357,2; m/z theo thực nghiệm 358,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,33 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,11 - 4,97 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,45 - 1,43 (m, 1H), 1,48 và 1,22 (hai s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

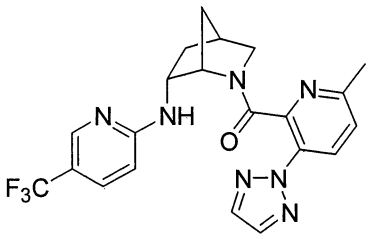
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (14mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (198mg, 0,554mmol) trong EtOAc (3mL). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (183mg), mà hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{14}F_3N_3$, 257,1; m/z theo thực nghiệm 258,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (94 µL, 0,55mmol) và HATU (38mg, 0,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (30mg) và hợp chất trung gian A-1 (19mg, 0,10mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt

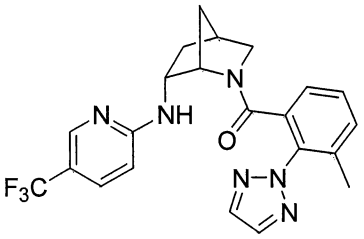
độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng 4:1 EtOAc/hexan (3×X). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, Nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (25-100% EtOAc (bằng 10% MeOH) trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 428,2; m/z theo thực nghiệm 429,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,10 (s, 2H), 7,94 - 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 1H), 6,77 - 6,56 (m, 2H), 3,96 (br. s, 1H), 3,64 (br. s, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 1,23 - 1,03 (m, 2H), *1 H bị ẩn dưới pic DMSO-d_6.

Ví dụ 54:Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



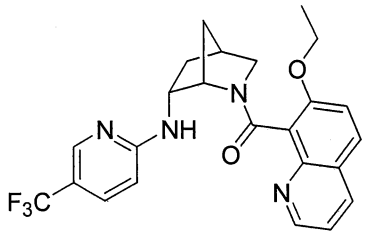
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-20 và thay thế bước tinh chế bằng sắc ký silicagel bằng Phương pháp Agilent Pre Method X. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z theo thực nghiệm 444,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong 20mM NH_4OH trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 5,92 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 55: Hợp chất (3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



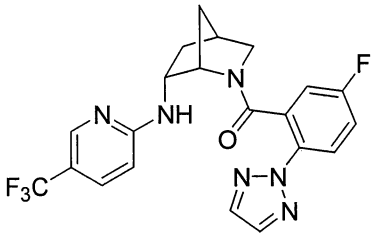
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-22 và thay thế bước tinh chế bằng sắc ký silicagel bằng Phương pháp Agilent Pre Method X. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{21}F_3N_6O$, 442,2; m/z theo thực nghiệm 443,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,85 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 56: Hợp chất (7-etoxyquinolin-8-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



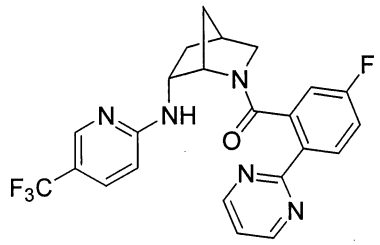
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-25 và thay thế bước tinh chế bằng sắc ký silicagel bằng Phương pháp Agilent Pre Method X. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$, 456,2; m/z theo thực nghiệm 457,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong 20mM NH_4OH trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,45 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 57: Hợp chất (5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



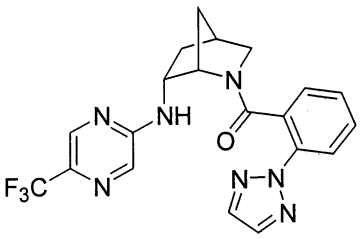
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z theo thực nghiệm 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,95 (s, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,78 - 6,67 (m, 1H), 6,67 - 6,47 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,85 (br. s, 1H), 3,42 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).

Ví dụ 58: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53 thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-7 và thay thế bước tinh chế bằng sắc ký silicagel bằng Phương pháp Agilent Pre Method X. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z theo thực nghiệm 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,90:0,10), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,88 (br. s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 6,70 - 6,53 (m, 2H), 3,96 (br. s, 1H), 3,73 (br. s, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,21 - 0,99 (m, 3H). *1 H bị ẩn dưới pic DMSO-d_6.

Ví dụ 59: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

K_2CO_3 (43mg, 0,31mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-10 (44mg) và hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin (45mg, 0,25mmol) hòa tan trong DMF (2mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 3,5 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng H_2O, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-45% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (31mg, 0,087mmol, 42%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{21}F_2N_4O_2$, 358,2; m/z theo thực nghiệm 303,1 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,38 - 8,25 (m, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 1H), 6,25 - 6,12 và 5,57 - 5,44 (2m, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,34 - 4,11 (m, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 1,95 - 0,80 (m, 12H).

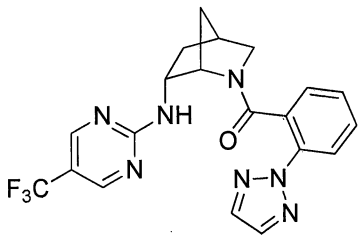
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (31mg, 0,087mmol) trong EtOAc (0,5mL). Sau 1,5 giờ, lượng bổ sung của HCl 4M trong dioxan (2mL) được bổ sung vào. Sau khi bổ sung 1,25 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (31mg) và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{13}F_3N_4$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (37mg, 0,096mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (29mg) và hợp chất trung gian A-1 (18mg, 0,096mmol) trong DMF (2,0mL). Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (8mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429,2; m/z theo thực nghiệm 430,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong 20mM NH_4OH trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,27 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 60: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

Hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin (225mg, 1,23mmol) và Et_3N (0,21mL, 1,54mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa hợp chất trung gian B-10 (218mg, 1,03mmol) trong MeCN (5mL), và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng

EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (263mg, 0,734mmol, 71%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$; 358,2, m/z theo thực nghiệm 303,1 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 8,54-8,36 (m, 2H), 6,18 - 6,09 và 5,82-5,71 (two m, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,45 - 3,31 (m, 1H), 3,12 (3,00, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,77 - 1,18 (m, 12H), 1,12-1,02 (m, 1H).

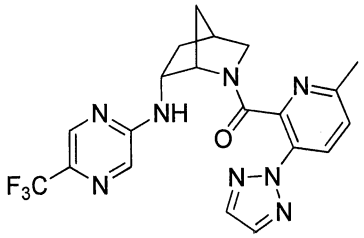
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (6mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (263mg, 0,73mmol) trong EtOAc (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (230mg) và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{13}F_3N_4$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

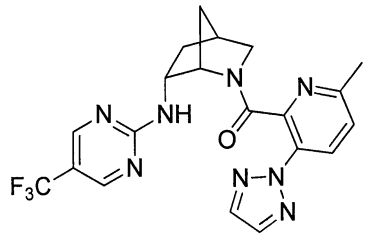
DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (50mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (35mg) và hợp chất trung gian A-1 (25mg, 0,13mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilient Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (34mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429,2; m/z theo thực nghiệm, 430,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong 20mM NH_4OH trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,18 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 61: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z theo thực nghiệm, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,21 (dt, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H).

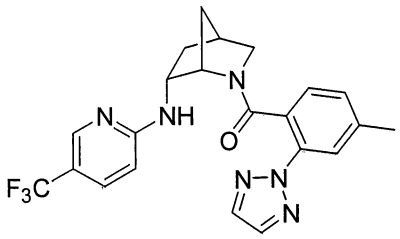
Ví dụ 62: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



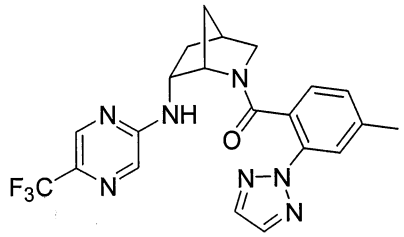
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z theo thực nghiệm, 445,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,73:0,27), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H),

2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 1H).

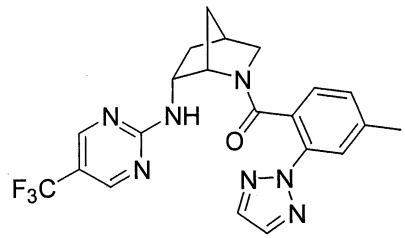
Ví dụ 63: Hợp chất (4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



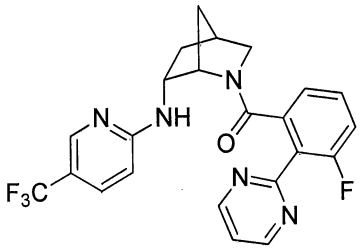
Ví dụ 64: Hợp chất (4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Ví dụ 65: Hợp chất (4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

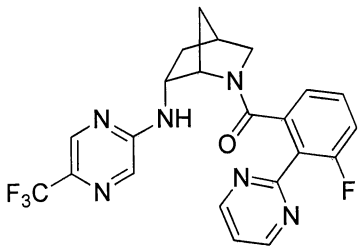


Ví dụ 66: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z theo thực nghiệm, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,54 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 1,04 (d, J = 10,0 Hz, 1H).

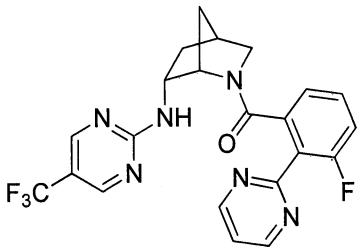
Ví dụ 67: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,83:0,17), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,24 (d, J =

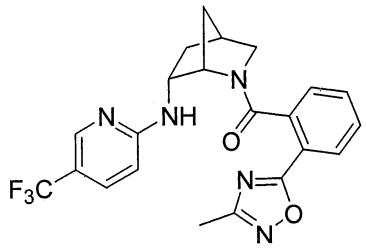
11,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 1H). 1H bị ẩn dưới đỉnh của dung môi.

Ví dụ 68: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

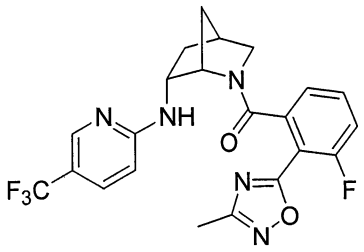


Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,91 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,28 - 3,26 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,09 - 1,01 (m, 1H).

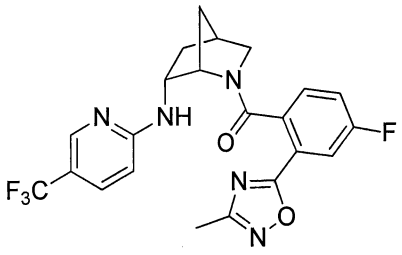
Ví dụ 69: Hợp chất (2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



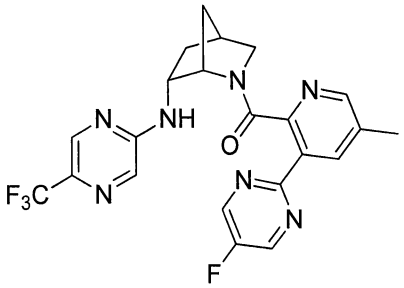
Ví dụ 70: Hợp chất (3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



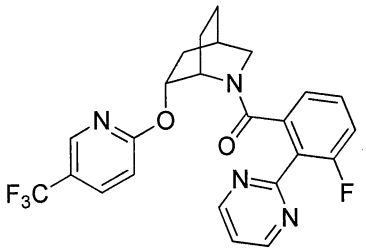
Ví dụ 71: Hợp chất (4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Ví dụ 72: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



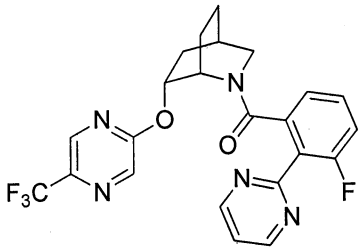
Ví dụ 73: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 76, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-2, độ tinh khiết đồng phân đối ảnh của hợp chất được nêu ở đề mục này được xác định theo Phân tích SFC bằng cách sử dụng cột

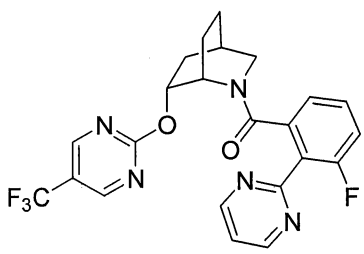
Chiralpak AZ-H (5µm, 250 x 4,6 mm), pha động EtOH 35%+(TEA 0,2%): CO_2 65% và tốc độ dòng là 2mL/phút trong khoảng thời gian hơn 45 phút (Nhiệt độ = 40 °C). Sự rửa giải được giám sát dựa vào dải hấp thụ ở bước sóng 220nm. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh 100%, mà rửa giải khi pic chính (R_t = 10,8 phút). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,18 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 74: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

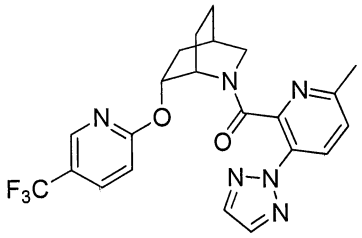


Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 77, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$, 473,2; m/z theo thực nghiệm, 474,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,39 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 75: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Ví dụ 76: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

NaH (69mg, 1,7mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-5B (196mg, 0,862mmol) hòa tan trong DMF (7mL). Sau 5 phút, hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyridin (250mg, 1,38mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (250mg, 0,671mmol, 78%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{18}H_{23}F_3N_2O_3$, 372,2; m/z theo thực nghiệm 373,0 $[M+H]^+$.

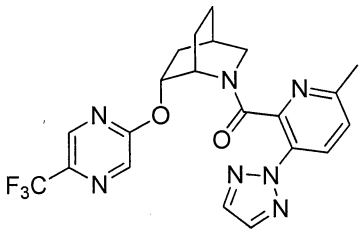
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,84mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (250mg, 0,671mmol) trong EtOAc (8mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{15}F_3N_2O$, 272,1; m/z theo thực nghiệm 273,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,13mL, 0,77mmol) và HATU (54mg, 0,14mmol) được bổ sung vào dùn dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (35mg) và hợp chất trung gian A-40 (75mg, 0,15mmol, độ tinh khiết 42%) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH và được đưa trực tiếp vào bước tinh chế bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (28mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$, 458,2; m/z theo thực nghiệm, 459,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,14 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 77: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

NaH (18mg, 0,46mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-5B (52mg, 0,23mmol) hòa tan trong DMF (2mL). Sau 5 phút, hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin (45 µL, 0,37mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (75mg, 0,20mmol, 88%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{22}F_3N_3O_3$, 373,1; m/z theo thực nghiệm 317,9 $[M+2H-tBu]^+$.

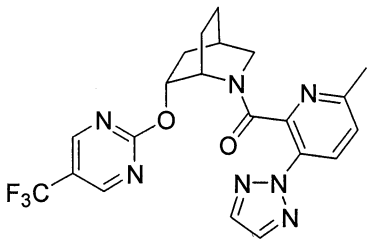
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,25mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (75mg, 0,20mmol) trong EtOAc (3mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy nguyên liệu ban đầu không phản ứng. Đương lượng bổ sung của dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,25mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (55mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{14}F_3N_3O$, 273,1; m/z theo thực nghiệm 274,1 $[M+H]^+$.

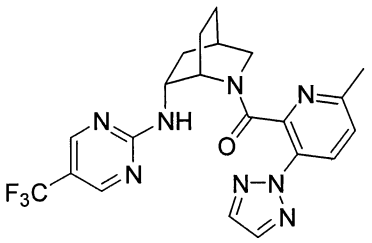
Bước C: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,1mL, 0,59mmol) và HATU (41mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (27mg) và hợp chất trung gian A-40 (58mg, 0,12mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH và hỗn hợp phản ứng thô được đưa trực tiếp vào bước tinh chế thông qua Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (5,2mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$, 459,2; m/z theo thực nghiệm, 460,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 – 8,24 (m, 1H), 8,15 – 8,11 (m, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 1H), 7,83 – 7,79 (s, 2H), 7,13 – 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,03 – 4,94 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (s, 3H), 2,25 – 2,18 (m, 3H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 1H).

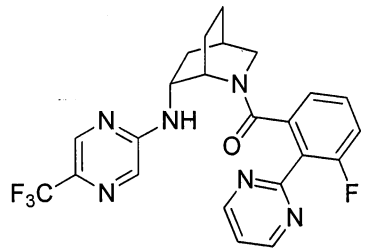
Ví dụ 78: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Ví dụ 79: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

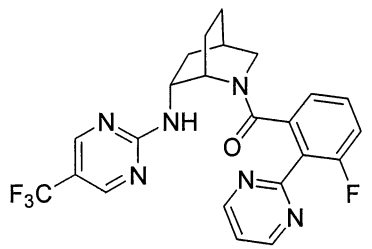


Ví dụ 80: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

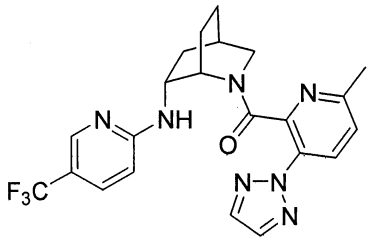


Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 83, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 472,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,44 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

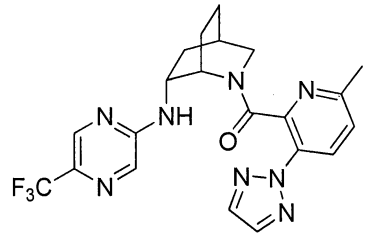
Ví dụ 81: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Ví dụ 82: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Ví dụ 83: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

Hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin (0,1mL, 0,82mmol) và Et_3N (0,14mL, 1,02mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa hợp chất trung gian C-7B (193mg, 0,853mmol) trong MeCN (4mL), và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng thô được cô đặc và được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (245mg, 0,658mmol, 77%) MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{23}F_3N_4O_2$; 372,2, m/z theo thực nghiệm 373,2 $[M+H]^+$.

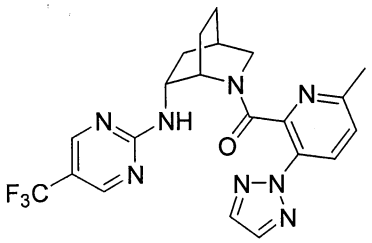
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,82mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (245mg, 0,658mmol) trong EtOAc (8mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (179mg), và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{15}F_3N_4$, 272,1; m/z theo thực nghiệm 273,1 $[M+H]^+$.

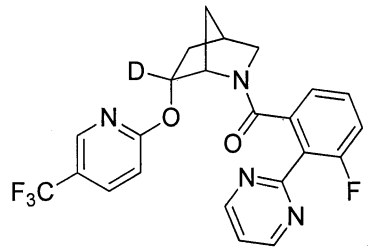
Bước C: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,13mL, 0,77mmol) và HATU (54mg, 0,14mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (35mg) và hợp chất trung gian A-40 (75mg, 0,15mmol, độ tinh khiết 42%) trong DMF (1,3mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH và hỗn hợp phản ứng thô được đưa trực tiếp vào bước tinh chế thông qua Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (26mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{21}F_3N_8O$, 458,2; m/z theo thực nghiệm, 459,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 5,97 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 84: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



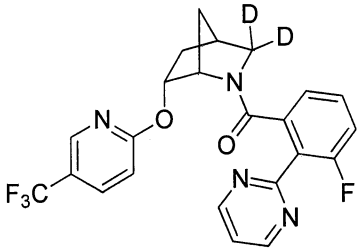
Ví dụ 85: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-(6-^{2}H)-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 27 trong đó bước khử hợp chất trung gian B-5 được thực hiện bằng $NaBD_4$ thay cho L-Selectride. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{17}DF_4N_4O_2$, 459,1; m/z theo thực nghiệm, 460,1

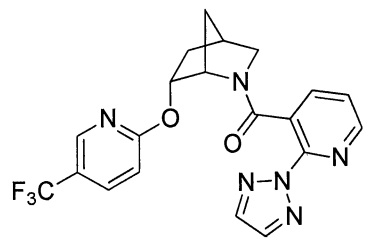
$[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,83:0,17), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,37 (dd, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 1H).

Ví dụ 86: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]- (3-^{2}H, ^{2}H)-heptan-2-yl)metanon.



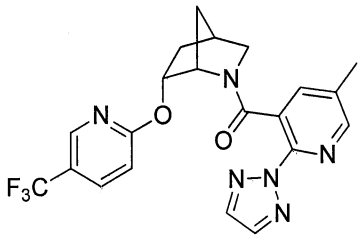
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 27 trong đó phản ứng Diels-Alder thành hợp chất trung gian B-1 được thực hiện với formaldehyt-d_2 thay cho formaldehyt. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{16}D_2F_4N_4O_2$, 460,1; m/z theo thực nghiệm, 461,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 1H).

Ví dụ 87: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



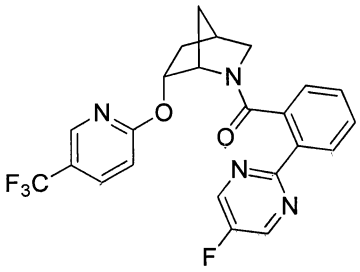
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-39, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$, 430,1; m/z theo thực nghiệm, 431,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,43 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 1H), 7,12 - 6,90 (m, 2H), 5,08 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,57 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 1,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,53 - 1,35 (m, 2H).

Ví dụ 88:Hợp chất (5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



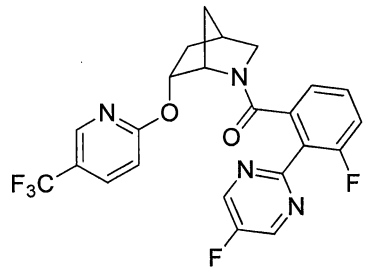
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-38, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z theo thực nghiệm, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,90:0,10), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,98 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (dt, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,54 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,56 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H).

Ví dụ 89: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 - 8,80 (m, 2H), 8,17 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 5,11 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (dt, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H).

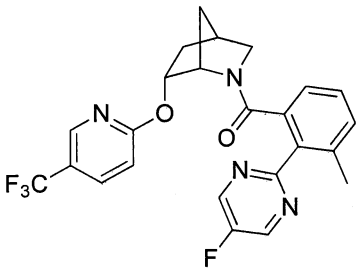
Ví dụ 90: Hợp chất (3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-35, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$, 476,1; m/z theo thực nghiệm, 477,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,88 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 5,17 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H),

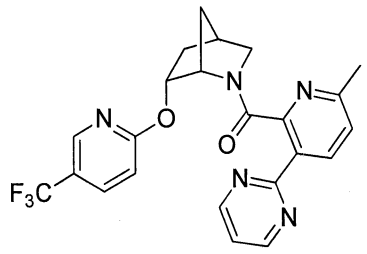
3,35 - 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,39 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 1H).

Ví dụ 91: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-36, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 8,21 - 8,10 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 1H), 6,96 - 6,79 (m, 2H), 5,17 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 4H), 1,62 - 1,56 (m, 1H), 1,37 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,21 - 1,02 (m, 1H).

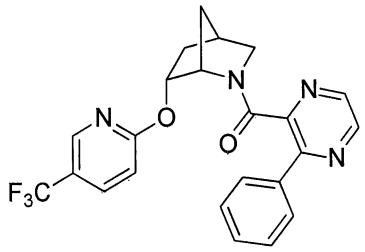
Ví dụ 92: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$, 455,2; m/z theo thực nghiệm, 456,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,90:0,10), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H),

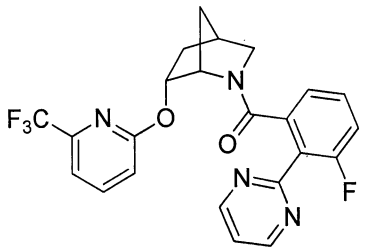
8,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 4,99 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 93: Hợp chất (3-phenylpyrazin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-43, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$, 440,1; m/z theo thực nghiệm, 441,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,56 - 7,53 (m, 3H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 4,95 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 0,68 - 0,59 (m, 1H).

Ví dụ 94: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (19mg, 0,47mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (50mg, 0,23mmol) hòa tan trong DMF (1mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1mL) và sau đó hợp chất 2-flo-6-(triflometyl)pyridin (0,045mL, 0,38mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, dung dịch nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (29mg, 0,080mmol, 34%) dưới dạng dầu trong. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$, 358,2; m/z theo thực nghiệm 303,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$.

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

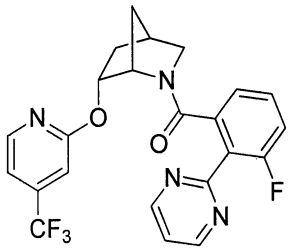
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (28mg, 0,078mmol) trong EtOAc (1mL). Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (23mg) dưới dạng chất rắn màu hồng và chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{13}F_3N_2O$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (81µL, 0,47mmol) và HATU (33mg, 0,086mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (23mg) và hợp chất trung gian A-2 (25mg, 0,094mmol) trong DMF (1,1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (15mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,84:0,16), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89

(d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 5,12 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 1H), 3,26 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,60 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,38 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H).

Ví dụ 95: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((4-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((4-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (38mg, 0,95mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (101mg, 0,47mmol) được hòa tan trong DMF (3mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng lượng DMF bổ sung (1mL) và sau đó hợp chất 2-clo-4-(triflometyl)pyridin (0,10mL, 0,76mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 3 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, Dung dịch nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế thông qua sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (16mg, 0,045mmol, 10%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$, 358,2; m/z theo thực nghiệm 359,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,34 - 8,23 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 5,35 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 3,41 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,53 - 0,93 (m, 10H).

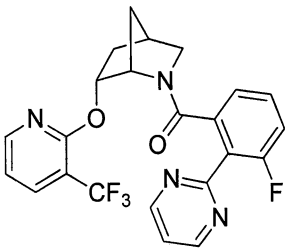
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((4-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (16mg, 0,045mmol) trong EtOAc (0,1mL). Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (16mg) và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{13}F_3N_2O$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((4-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (56 µL, 0,33mmol) và HATU (23mg, 0,060mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (16mg) và hợp chất trung gian A-2 (13mg, 0,060mmol) trong DMF (0,6mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (3,4mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,80:0,20), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 5,16 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,38 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,04 - 0,96 (m, 1H).

Ví dụ 96: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (38mg, 0,95mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (101mg, 0,47mmol) hòa tan trong DMF (3mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1mL) và sau đó hợp chất 2-flo-3-(triflometyl)pyridin (0,10mL, 0,76mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 3 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-35% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (87mg, 0,24mmol, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{21}F_3N_2O_3$, 358,2; m/z theo thực nghiệm 303,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,35 - 8,25 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,32 (dt, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 3,42 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,48 (dt, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H).

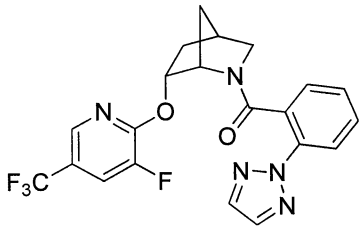
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (86mg, 0,24mmol) trong EtOAc (0,9mL). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (77mg) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{13}F_3N_2O$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (98 µL, 0,57mmol) và HATU (40mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (28mg) và hợp chất trung gian A-2 (23mg, 0,11mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (5,4mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,86:0,14), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,05 - 8,01 (m, 2H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,77 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 5,20 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,40 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 0,95 - 0,89 (m, 1H).

Ví dụ 97: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (18mg, 0,46mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (70mg, 0,33mmol) và hợp chất 2,3-diflo-5-(triflometyl)pyridin (90mg, 0,49mmol) hòa tan trong DMF (3mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó phép phân tích hỗn hợp phản ứng

cho thấy chủ yếu là nguyên liệu ban đầu. Sau đó, lượng bổ sung của hợp chất 2,3-diflo-5-(triflometyl)pyridin (0,05mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C và được khuấy qua đêm và sau đó phép phân tích hỗn hợp phản ứng vẫn cho thấy là nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Lượng bổ sung của hợp chất 2,3-diflo-5-(triflometyl)pyridin (0,05mL) lại được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian thêm 4,5 giờ trước khi hợp chất 2,3-diflo-5-(triflometyl)pyridin (0,05mL) bổ sung được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau lần này, phép phân tích vẫn cho thấy sự chuyển hóa không hoàn toàn, tuy nhiên hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được dập tắt bằng H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần) và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 5%, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-25% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{20}F_4N_2O_3$, 376,1; m/z theo thực nghiệm 321,1 $[M+2H\text{-}t\text{Bu}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,67:0,33), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,21 - 8,18 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 5,37 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 3,41 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,48 (dt, J = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

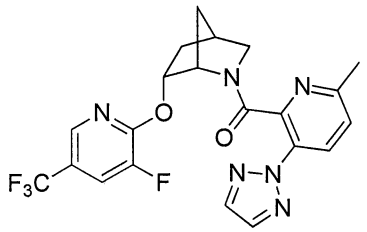
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (130mg, 0,345mmol) trong EtOAc (1mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (114mg) dưới dạng dầu màu vàng và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{12}F_4N_2O$, 276,1; m/z theo thực nghiệm 277,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,13mL, 0,73mmol) và HATU (38mg, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chưa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (28,5mg) và hợp chất trung

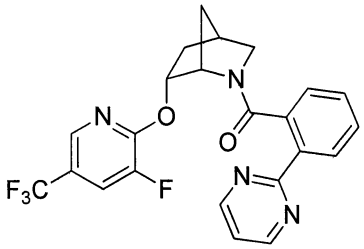
gian A-1 (19mg, 0,1mmol) trong DMF (0,9mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (18mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,64 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 3H).

Ví dụ 98: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



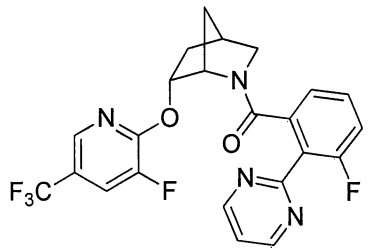
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 97, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$, 462,1; m/z theo thực nghiệm, 463,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,79:0,21), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 4H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 2H).

Ví dụ 99: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



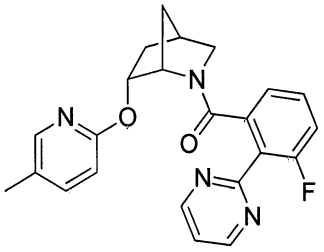
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 97, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho C23H18F4N4O2, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,1 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,06 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 1H), 3,69 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 1H).

Ví dụ 100: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 97, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$, 476,1; m/z theo thực nghiệm, 477,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 5,10 (dt, *J* = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,40 (dt, *J* = 13,6, 3,7 Hz, 1H), 1,18 - 0,99 (m, 1H).

Ví dụ 101: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (38mg, 0,95mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (101mg, 0,47mmol) hòa tan trong DMF (3mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1mL) và hợp chất 2-clo-5-metylpyridin (0,08mL, 0,76mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 3 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-35% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (16mg, 0,053mmol, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{24}N_2O_3$, 304,2; m/z theo thực nghiệm 305,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,25 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 3,38 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,35 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H).

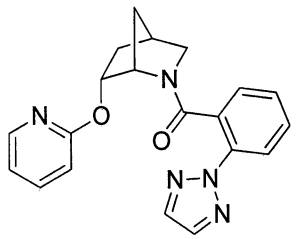
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (16mg, 0,053mmol) trong EtOAc (0,1mL). Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (15mg) và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{16}N_2O$, 204,1; m/z theo thực nghiệm 205,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (69 µL, 0,40mmol) và HATU (28mg, 0,073mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (16mg) và hợp chất trung gian A-2 (16mg, 0,07mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (6mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}FN_4O_2$, 404,2; m/z theo thực nghiệm, 405,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 1,56 - 1,51 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 1,08 - 1,02 (m, 1H).

Ví dụ 102: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (37mg, 0,91mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (150mg, 0,70mmol) hòa tan trong DMF (5mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1mL) và hợp chất 2-flopyridin (0,10mL, 1,13mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 7 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-30% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (73mg, 0,25mmol, 36%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{22}N_2O_3$, 290,2; m/z theo thực nghiệm 291,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,11 (ddd, J = 5,1, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,70 (dt, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 5,29 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 3,39 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

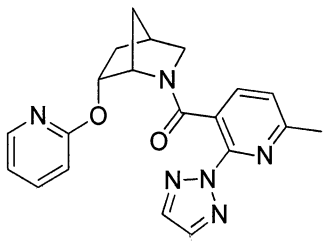
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (73mg, 0,25mmol) trong EtOAc (1mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (68mg) và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{14}N_2O$, 190,1; m/z theo thực nghiệm 191,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,17mL, 0,99mmol) và HATU (36mg, 0,094mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (23mg) và hợp chất trung gian A-1 (18mg, 0,094mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (22mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}N_5O_2$, 361,2; m/z theo thực nghiệm, 362,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,90:0,10), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,84 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 3H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,03 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 3H).

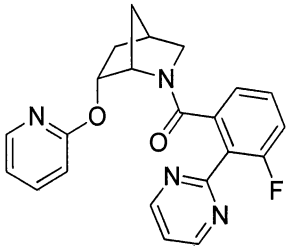
Ví dụ 103: Hợp chất (6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 102, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-3, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{20}N_6O_2$, 376,2; m/z theo thực nghiệm, 377,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,92:0,08), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,86 (s, 2H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 4,98 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz,

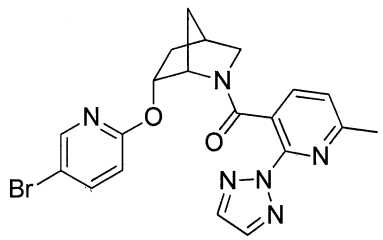
1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 3H).

Ví dụ 104: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 102, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}FN_4O_2$, 390,1; m/z theo thực nghiệm, 391,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,76 (dt, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 5,10 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,32 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 1H).

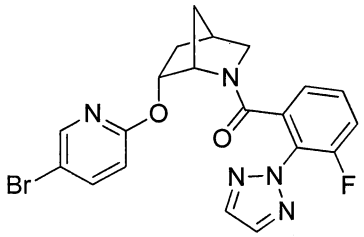
Ví dụ 105: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-3, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}BrN_6O_2$, 454,1; m/z theo thực nghiệm, 455,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,87 (s, 2H), 7,76 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,7

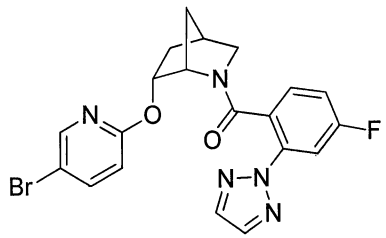
Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 4H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 106: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z theo thực nghiệm, 458,1$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,90:0,10), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,87 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,91 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 4,95 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 1H), 1,31 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,21 - 1,09 (m, 1H).

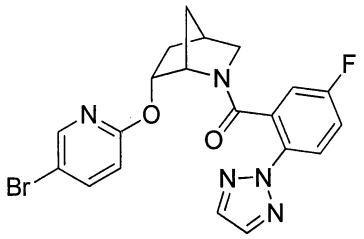
Ví dụ 107: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-12, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z theo thực nghiệm, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H),

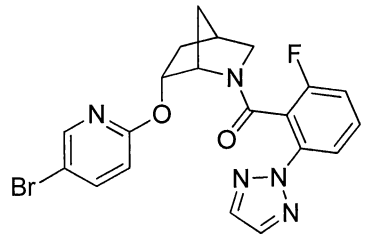
7,82 (s, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 2H), 4,91 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,61 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,47 - 1,25 (m, 3H).

Ví dụ 108: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z theo thực nghiệm, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,68 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 9,0, 7,6, 2,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 1,50 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 1H).

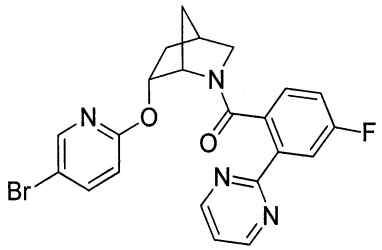
Ví dụ 109: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-11, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}BrFN_5O_2$, 457,1; m/z theo thực nghiệm, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,83 (s, 2H), 7,79 - 7,76

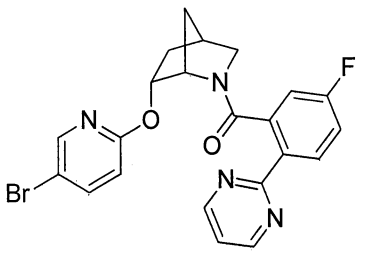
(m, 1H), 7,75 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 2H), 4,85 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 1,30 - 1,17 (m, 1H).

Ví dụ 110: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$, 468,1; m/z theo thực nghiệm, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,6, 0,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 2H), 4,93 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 10,9, 3,1 Hz, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

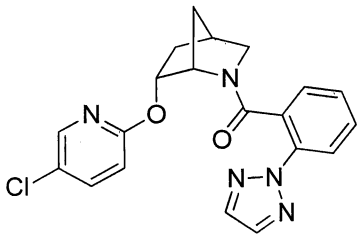
Ví dụ 111: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 47, thay thế hợp chất trung gian A-6 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho

$C_{22}H_{18}BrFN_4O_2$, 468,1; m/z theo thực nghiệm, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,90:0,10), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,76 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,23 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,34 - 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 112: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (37mg, 0,91mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (150mg, 0,70mmol) hòa tan trong DMF (5mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1mL) và hợp chất 5-clo-2-flopyridin (0,11mL, 1,13mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong khoảng thời gian 7 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-25% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (149mg, 0,46mmol, 65%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{21}ClN_2O_3$, 324,1; m/z theo thực nghiệm 325,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,06 (d, J = 2,6 Hz,

1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,22 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 3,38 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,59 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

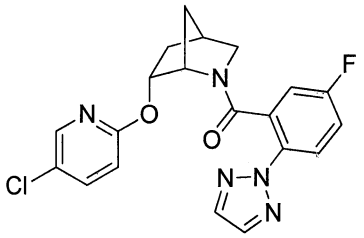
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (149mg, 0,46mmol) trong EtOAc (1mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (129mg) dưới dạng chất rắn không màu và chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{13}ClN_2O$, 224,1; m/z theo thực nghiệm 225,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

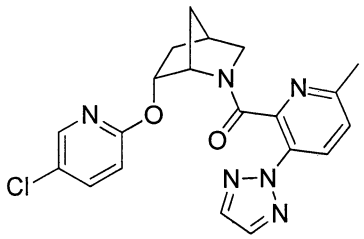
DIPEA (0,25mL, 1,5mmol) và HATU (51mg, 0,135mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (32mg) và hợp chất trung gian A-1 (25mg, 0,14mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (34mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}ClN_5O_2$, 395,1; m/z theo thực nghiệm, 396,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,85 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 113: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 112, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}ClFN_5O_2$, 413,1; m/z theo thực nghiệm, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,92:0,08), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,85 - 7,79 (m, 3H), 7,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,22 (m, 1H).

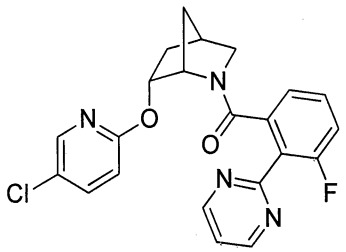
Ví dụ 114: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 112, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}ClN_6O_2$, 410,1; m/z theo thực nghiệm, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H),

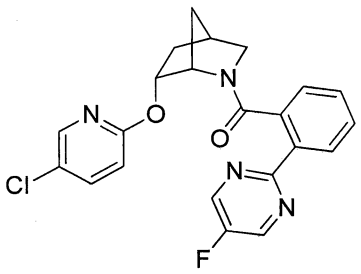
3,65 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 3H).

Ví dụ 115: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 112, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$, 424,1; m/z theo thực nghiệm, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,84:0,16), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 5,02 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,52 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,33 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,04 - 0,89 (m, 1H).

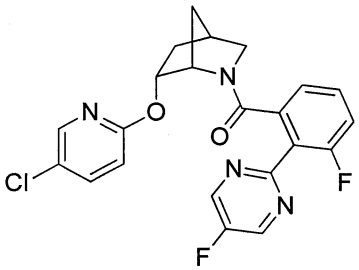
Ví dụ 116: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 112, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}ClFN_4O_2$, 424,1; m/z theo thực nghiệm, 425,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,81 (d, J = 0,6 Hz, 2H),

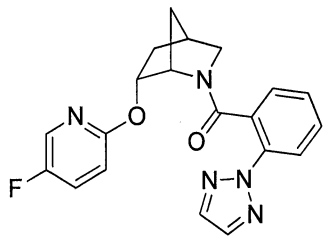
8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,41 (dt, J = 13,3, 3,6 Hz, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 1H).

Ví dụ 117: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 112, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-35, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}ClF_2N_4O_2$, 442,1; m/z theo thực nghiệm, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,82:0,18), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,87 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 5,06 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,35 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,17 - 1,09 (m, 1H). 1H bị ẩn dưới pic dung môi.

Ví dụ 118: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (41mg, 1,03mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (200mg, 0,94mmol) hòa tan trong DMF (3mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1mL) và 2,5-diflopyridin (0,11mL, 1,22mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 3 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-30% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (193mg, 0,63mmol, 67%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{21}FN_2O_3$, 308,2; m/z theo thực nghiệm 309,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 5,21 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 1H), 3,39 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,64 - 1,59 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

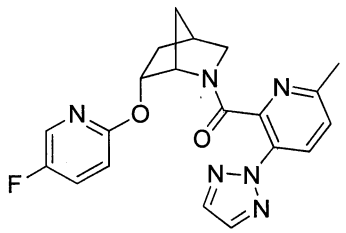
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (193mg, 0,63mmol) trong EtOAc (1mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (182mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt và hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{13}FN_2O$, 208,1; m/z theo thực nghiệm 209,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (32mg) và hợp chất trung gian

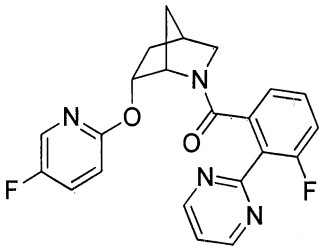
A-1 (27mg, 0,13mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (31mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}FN_5O_2$, 379,1; m/z theo thực nghiệm, 380,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,85 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,60 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,44 - 1,20 (m, 3H).

Ví dụ 119: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



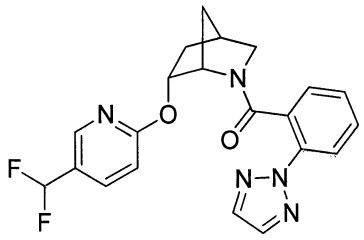
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 118, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}FN_6O_2$, 394,2; m/z theo thực nghiệm, 395,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 3H).

Ví dụ 120: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 118, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_2N_4O_2$, 408,1; m/z theo thực nghiệm, 409,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 7,06 - 6,94 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 4,98 (dt, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,42 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,30 (dt, J = 13,4, 3,5 Hz, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 1H).

Ví dụ 121: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (41mg, 1,03mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (200mg, 0,94mmol) hòa tan trong DMF (3mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1mL) và hợp chất 2-clo-5-(diflometyl)pyridin (0,15mL, 1,22mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong khoảng thời gian 3 giờ, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%,

nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-20% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (76mg, 0,22mmol, 24%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{22}F_2N_2O_3$, 340,2; m/z theo thực nghiệm 341,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,46 (m, 2H), 5,32 (dt, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 1H), 3,40 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,40 (dt, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

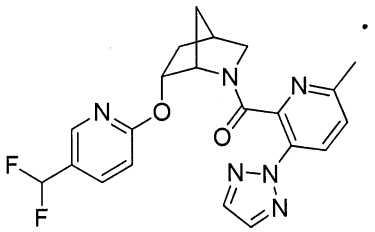
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (76mg, 0,22mmol) trong EtOAc (4mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (74mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt và chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{14}F_2N_2O$, 240,1; m/z theo thực nghiệm 241,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (36mg, 0,095mmol) được bổ sung vào dung dchj chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (24mg) và hợp chất trung gian A-1 (20mg, 0,095mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (29mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$, 411,2; m/z theo thực nghiệm, 412,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất

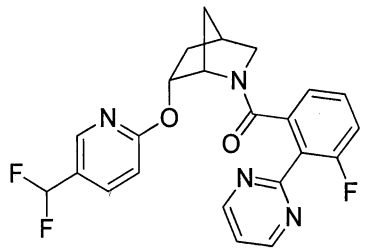
đồng phân quay quang, (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 2H), 6,60 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 5,00 (dt, *J* = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,60 (dt, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,28 - 2,13 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 122: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 121, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_2N_6O_2$, 426,2; m/z theo thực nghiệm, 427,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,86:0,14), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 3H), 7,64 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 4,95 (dt, *J* = 10,4, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,67 (dt, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 3H).

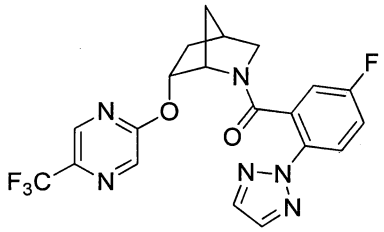
Ví dụ 123: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 121 thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho

$C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$, 440,1; m/z theo thực nghiệm, 441,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 5,07 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,43 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,35 (dt, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,01 - 0,89 (m, 1H).

Ví dụ 124: Hợp chất (5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (47mg, 1,17mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (125mg, 0,59mmol) hòa tan trong DMF (5mL). Sau 5 phút, các thành bên của bình được súc rửa bằng DMF bổ sung (1mL) và hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin (0,12mL, 0,94mmol) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (89mg, 0,25mmol, 42%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$, 359,2; m/z theo thực nghiệm 304,0 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 3,39 (dt, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

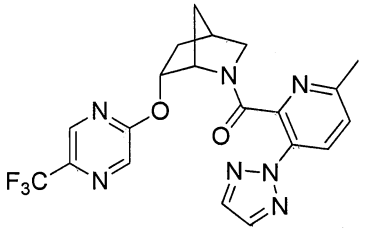
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (89mg, 0,25mmol) trong EtOAc (3mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (80mg) dưới dạng dầu màu vàng và dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{12}F_3N_3O$, 259,1; m/z theo thực nghiệm 260,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

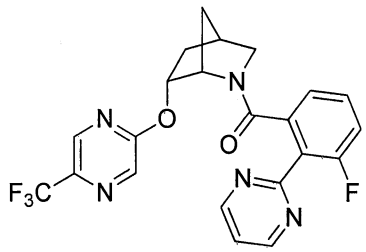
DIPEA (84 µL, 0,49mmol) và HATU (34mg, 0,089mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (24mg) và hợp chất trung gian A-10 (20mg, 0,097mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (17mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{16}F_4N_6O_2$, 448,1; m/z theo thực nghiệm, 449,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,83:0,17), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,10 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,52 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 1,59 - 1,51 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 1,46 - 1,21 (m, 1H).

Ví dụ 125: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



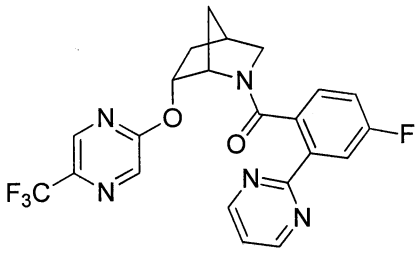
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 124, thay thế hợp chất trung gian A-10 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$, 445,1; m/z theo thực nghiệm, 446,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,90:0,10), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 8,00 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,08 (dt, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,61 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 2H).

Ví dụ 126: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



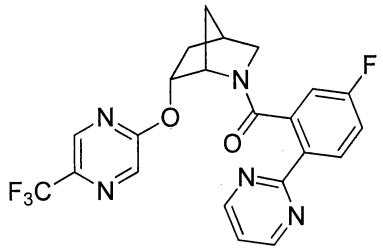
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 124, thay thế hợp chất trung gian A-10 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$, 459,1; m/z theo thực nghiệm, 460,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,76:0,24), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,14 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,56 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,44 (dt, J = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,05 - 0,91 (m, 1H).

Ví dụ 127: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 124, thay thế hợp chất trung gian A-10 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$, 459,1; m/z theo thực nghiệm, 460,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,80:0,20), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 6,66 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 5,09 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,60 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H).

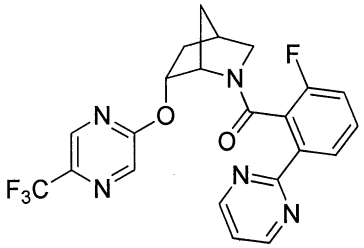
Ví dụ 128: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 124, thay thế hợp chất trung gian A-10 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$, 459,1; m/z theo thực nghiệm, 460,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,11 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,61 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m,

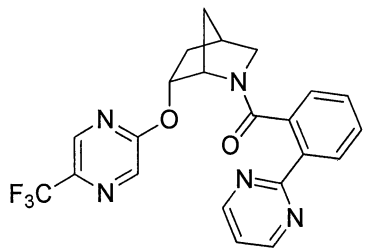
1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,58 - 1,54 (m, 1H), 1,52 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,40 - 1,33 (m, 1H).

Ví dụ 129: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 124, thay thế hợp chất trung gian A-10 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$, 459,1; m/z theo thực nghiệm, 460,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,74:0,26), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,17 - 8,12 (m, 2H), 7,43 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 1H), 5,07 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,13 - 4,10 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,87 - 1,83 (m, 1H), 1,55 - 1,53 (m, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 1H).

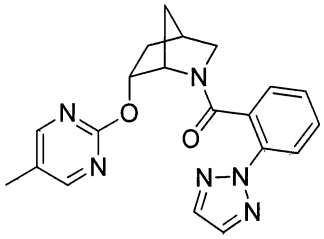
Ví dụ 130: Hợp chất (2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 124, thay thế hợp chất trung gian A-10 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$, 441,1; m/z theo thực nghiệm, 442,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H),

8,38 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,08 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,58 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,28 - 1,21 (m, 1H).

Ví dụ 131: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (40mg, 0,99mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (106mg, 0,497mmol) và hợp chất 2-clo-5-metylpyrimidin (93mg, 0,72mmol) hòa tan trong DMF (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được dập tắt bằng H_2O, được pha loãng bằng EtOAc và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc thông qua sắc ký silicagel (0-60% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (129mg, 0,422mmol, 85%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{23}N_3O_3$, 305,2; m/z theo thực nghiệm 306,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,68:0,32), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,29 (s, 2H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 3,37 (dt, *J* = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 2,55 - 2,51 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,69 - 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,07 (s, 9H).

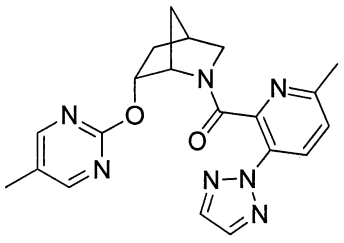
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (129mg, 0,422mmol) trong EtOAc (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (147mg) dưới dạng chất rắn không màu và chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{15}N_3O$, 205,1; m/z theo thực nghiệm 206,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

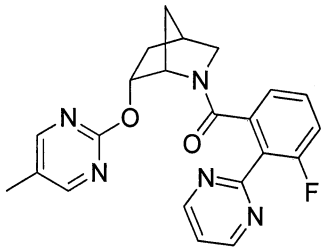
DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (59mg, 0,16mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (34mg) và hợp chất trung gian A-1 (29mg, 0,16mmol) trong DMF (0,8mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 6 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{20}N_6O_2$, 376,2; m/z theo thực nghiệm, 377,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,78:0,22), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,11 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 4H), 1,53 (dt, J = 13,5, 3,4 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 3,2 Hz, 2H).

Ví dụ 132: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



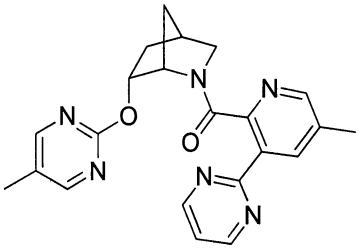
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 131, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{21}N_7O_2$, 391,2; m/z theo thực nghiệm, 392,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,74:0,26), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,65 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,57 - 1,52 (m, 1H), 1,51 - 1,47 (m, 1H).

Ví dụ 133: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



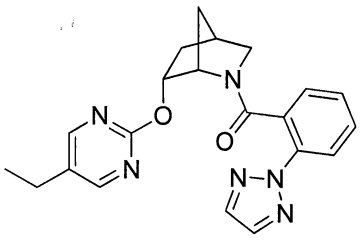
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 131, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}FN_5O_2$, 405,2; m/z theo thực nghiệm, 406,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,75:0,25), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 5,00 (dt, J = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,12 - 1,07 (m, 1H). 1H bị ẩn dưới pic nước.

Ví dụ 134: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 131, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-47, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{22}N_6O_2$, 402,2; m/z theo thực nghiệm, 403,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,60:0,40), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,28 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 3,76 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,74 - 1,53 (m, 3H). 1H bị ẩn dưới pic của dung môi.

Ví dụ 135: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (29mg, 0,73mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (120mg, 0,563mmol) và hợp chất 2-clo-5-etylpyrimidin (128mg, 0,9mmol), hòa tan trong DMF (4mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng H_2O, được pha loãng bằng EtOAc và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc thông qua sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này

(160mg, 0,501mmol, 89%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{25}N_3O_3$, 319,2; m/z theo thực nghiệm 320,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,34 (s, 2H), 5,21 (dt, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 3,40 (dt, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 9,5, 1,4 Hz, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,62 (m, 1H), 1,55 (dt, J = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 1,25 - 1,22 (m, 3H), 1,09 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

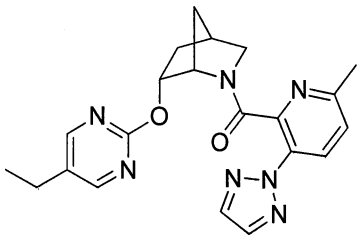
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (160mg, 0,501mmol) trong EtOAc (1,5mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (148mg) dưới dạng chất rắn không màu và chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{17}N_3O$, 219,1; m/z theo thực nghiệm 220,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,1mL, 0,6mmol) và HATU (61mg, 0,16mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (37mg) và hợp chất trung gian A-1 (30mg, 0,16mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (33mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z theo thực nghiệm, 391,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,14 - 7,16 (m, 7H), 6,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,92 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,62 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,54 (q, J =

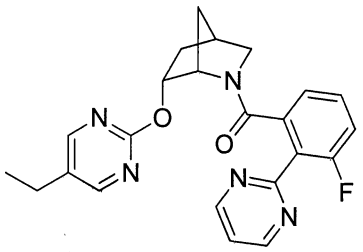
7,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,53 (dt, *J* = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 136: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 135, thay thế hợp chất trung gian A-1bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{23}N_7O_2$, 405,2; m/z theo thực nghiệm, 406,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,69:0,31), chỉ có chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,08 - 8,01 (m, 3H), 7,80 (s, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (dt, *J* = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,30 (m, 1H), 3,73 (dt, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 1,65 (dt, *J* = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 1,64 - 1,47 (m, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 3H).

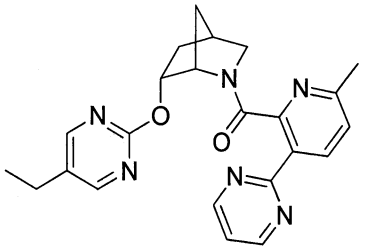
Ví dụ 137: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 135, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{22}FN_5O_2$, 419,2; m/z theo thực nghiệm, 420,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,78:0,22), chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,84 (d, *J* = 4,9 Hz,

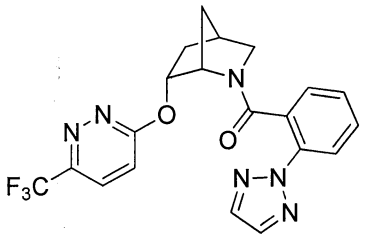
2H), 8,20 (s, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 5,00 (dt, *J* = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 2H), 2,57 (q, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 1H). 1H bị ẩn dưới pic của dung môi.

Ví dụ 138: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 135, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{24}N_6O_2$, 416,2; m/z theo thực nghiệm, 417,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, , hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,63:0,37), chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,17 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 10,4, 3,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,46 (m, 1H), 3,80 (dt, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,48 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 4H), 1,67 (dt, *J* = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H).

Ví dụ 139: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (40mg, 0,99mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (106mg, 0,457mmol) và hợp chất 3-clo-6-(triflometyl)pyridazin (120mg, 0,66mmol) hòa tan trong DMF (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc thông qua sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (189mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$, 359,2; m/z theo thực nghiệm 304,1 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,74:0,26), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,59 (dt, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 3,43 (dt, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 1H), 1,68 - 1,65 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

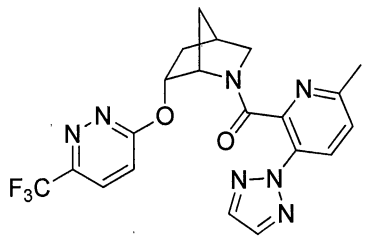
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (189mg, 0,53mmol) trong EtOAc (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (146mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{12}F_3N_3O$, 259,1; m/z theo thực nghiệm 260,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (48mg, 0,126mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (34mg) và hợp chất trung gian A-1 (24mg, 0,126mmol) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng

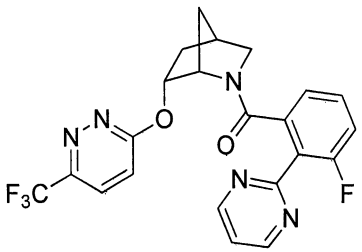
cho thấy nguyên liệu ban đầu không phản ứng và lượng hợp chất trung gian A-1 bổ sung (10mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian thêm 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng sau đó được dập tắt bằng bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và được đưa trực tiếp vào bước tinh chế bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (33mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$, 430,1; m/z theo thực nghiệm, 431,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,08 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 140: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



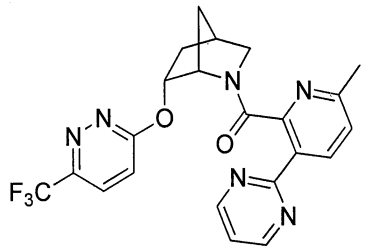
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 139, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_3N_7O_2$, 445,1; m/z theo thực nghiệm, 446,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,82:0,18), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,2, 0,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,31 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,63 - 1,58 (m, 1H), 1,57 - 1,49 (m, 2H).

Ví dụ 141: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



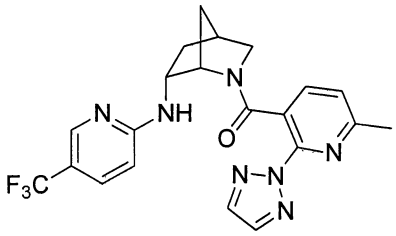
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 139, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$, 459,1; m/z theo thực nghiệm, 460,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,78:0,22), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 9,2, 0,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,39 (dt, J = 9,9, 3,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 13,7, 3,6 Hz, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 1H).

Ví dụ 142: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



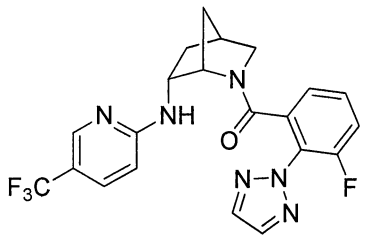
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 139, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$, 456,2; m/z theo thực nghiệm, 457,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,78:0,22), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 3,75 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,58 - 1,51 (m, 3H).

Ví dụ 143: Hợp chất (6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



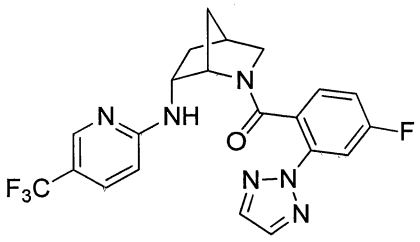
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-3, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z theo thực nghiệm, 444,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 5,80 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 144: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



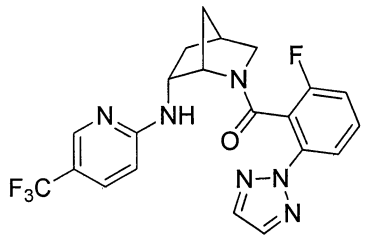
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z theo thực nghiệm, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,00 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 - 6,53 (m, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,29 - 1,09 (m, 2H).

Ví dụ 145: Hợp chất (4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



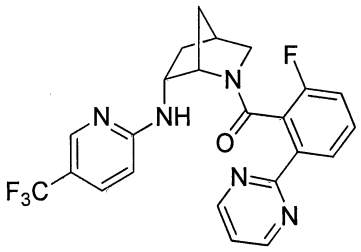
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-12, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z theo thực nghiệm, 447,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 2 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 2 phút, ở tốc độ dòng là 2,5mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 2,05 phút ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 146: Hợp chất (2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



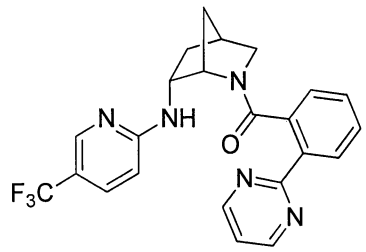
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-11, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z theo thực nghiệm, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,98 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (dt, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,66 - 6,56 (m, 1H), 6,49 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,49 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,44 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 2H).

Ví dụ 147: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z theo thực nghiệm, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,55 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,44 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 1,19 - 1,13 (m, 1H).

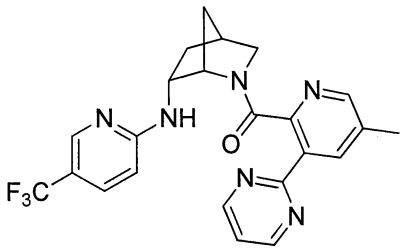
Ví dụ 148: Hợp chất (2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_3N_5O$, 439,2; m/z theo thực nghiệm, 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,13 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 6,66 - 6,49 (m, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,52 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H),

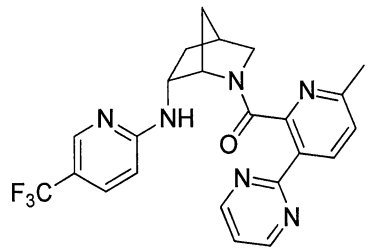
2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 3H). 1H bị ẩn dưới pic dung môi.

Ví dụ 149: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-47, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z theo thực nghiệm, 455,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,89:0,11), chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 4H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,20 (dt, J = 13,0, 3,5 Hz, 1H).

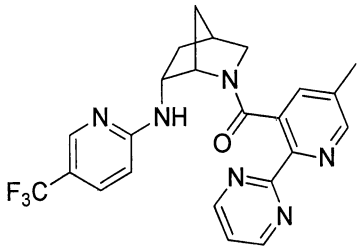
Ví dụ 150: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z theo thực nghiệm, 455,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chỉ chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,79 (d, J = 4,9 Hz,

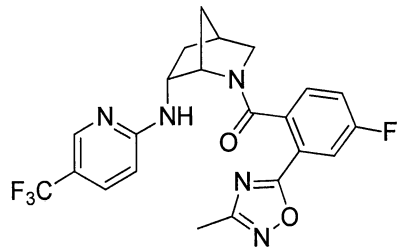
2H), 8,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,73 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,20 (dt, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H).

Ví dụ 151: Hợp chất (5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-46, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z theo thực nghiệm, 455,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 5,33 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

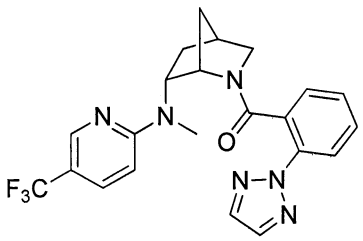
Ví dụ 152: Hợp chất (4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-51, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$, 461,1; m/z theo thực nghiệm, 462,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang,

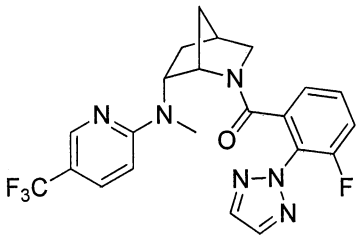
chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 6,62 – 6,47 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,61 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 1H).

Ví dụ 153: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



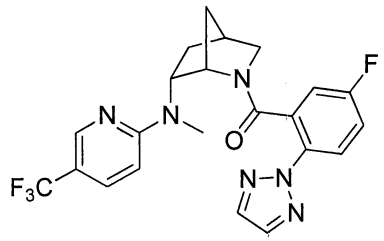
NaO*t*Bu (2,5mg, 0,026mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của ví dụ 53 (10mg, 0,023mmol) hòa tan trong DMF (0,5mL). Sau 5 phút, MeI (1,5 µL, 0,025mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (3mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{21}F_3N_6O$, 442,2; m/z theo thực nghiệm, 443,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 1H).

Ví dụ 154: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-16, tiếp theo là bước alkyl hóa của hợp chất nêu trong ví dụ 153, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_4N_6O$, 460,2; m/z theo thực nghiệm, 461,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,86:0,14), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,98 (s, 3H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,59 - 6,50 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 11,4, 1,6 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,46 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 1H).

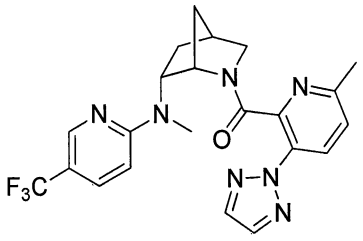
Ví dụ 155: Hợp chất (5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-10, tiếp theo là bước alkyl hóa của hợp chất nêu trong ví dụ 153, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_4N_6O$, 460,2; m/z theo thực nghiệm, 461,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 2H),

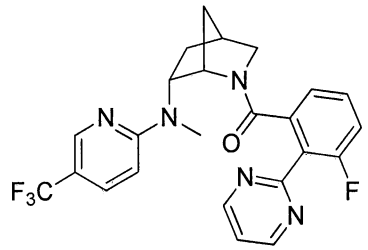
3,10 (s, 3H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 1H), 1,19 - 1,11 (m, 1H).

Ví dụ 156: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, tiếp theo là bước alkyl hóa của hợp chất nêu trong ví dụ 153, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{22}F_3N_7O$, 457,2; m/z theo thực nghiệm, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,66 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,54 (dt, J = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,47 - 1,38 (m, 1H).

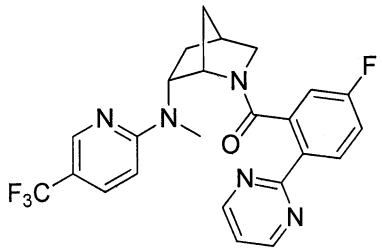
Ví dụ 157: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, tiếp theo là bước alkyl hóa của hợp chất nêu trong ví dụ 153, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{21}F_4N_5O$, 471,2; m/z

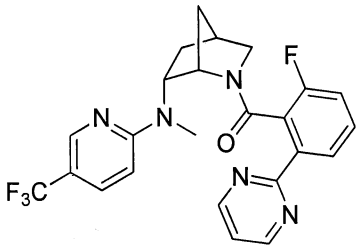
theo thực nghiệm, 472,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,90:0,10), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,90 (dt, J = 13,8, 3,7 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 1H).

Ví dụ 158: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



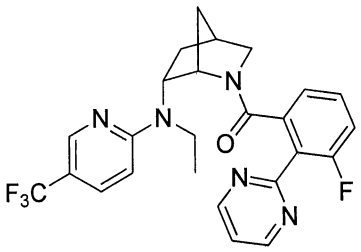
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-7, tiếp theo là bước alkyl hóa của hợp chất nêu trong ví dụ 153, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{21}F_4N_5O$, 471,2; m/z theo thực nghiệm, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 8,1, 2,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,49 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 1H).

Ví dụ 159: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-6, tiếp theo là bước alkyl hóa của hợp chất nêu trong ví dụ 153, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{21}F_4N_5O$, 471,2; m/z theo thực nghiệm, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,55 (dt, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,11 - 3,09 (m, 3H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 1H).

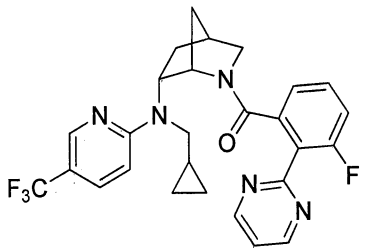
Ví dụ 160: Hợp chất (2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



NaO*t*Bu (7mg, 0,072mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của ví dụ 66 (38mg, 0,066mmol) hòa tan trong DMF (1,3mL). Sau 5 phút, EtI (5,5 µL, 0,069mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy nguyên liệu ban đầu đó (Ví dụ 66) vẫn còn. NaH (5mg, 0,13mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) và lượng EtI bổ sung (5,5 µL, 0,069mmol) được bổ sung vào bình phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, được làm khan bằng

Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (16mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{25}H_{23}F_4N_5O$, 485,2; m/z theo thực nghiệm, 486,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,16 (dt, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 1H).

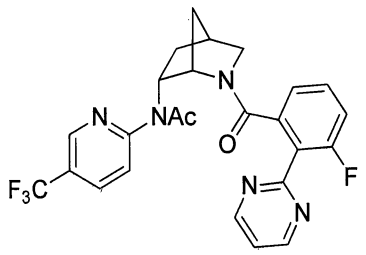
Ví dụ 161: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((xyclopropylmetyl)(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



NaH (6mg, 0,16mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của ví dụ 66 (30mg, 0,053mmol) được hòa tan trong DMF (1mL). Sau 10 phút, (bromometyl)xyclopropan (10 µL, 0,11mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (19mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{27}H_{25}F_4N_5O$, 511,2; m/z theo thực nghiệm, 512,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,95 (m,

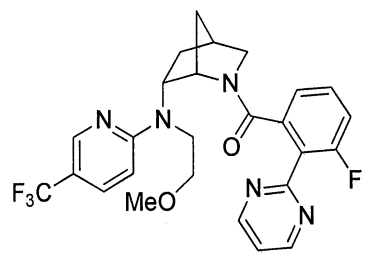
1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 6,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 1H), 1,29 (s, 1H), 0,99 - 0,90 (m, 1H), 0,86 - 0,77 (m, 1H), 0,62 - 0,49 (m, 2H), 0,49 - 0,42 (m, 1H), 0,37 - 0,28 (m, 1H).

Ví dụ 162: Hợp chất N-((1S,4R,6R)-2-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-yl)-N-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)axetamit.



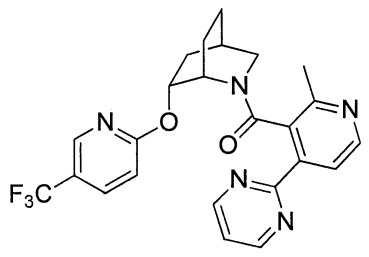
Ac_2O (0,1mL, 1,05mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của ví dụ 66 (30mg, 0,053mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc và chất cô đặc được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng Phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{25}H_{21}F_4N_5O_2$, 499,2; m/z theo thực nghiệm, 500,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,79:0,21), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 9,02 - 8,98 (m, 1H), 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,31 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 4H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 3,08 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,52 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 1H), 0,69 - 0,61 (m, 1H).

Ví dụ 163: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((2-metoxyetyl)(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

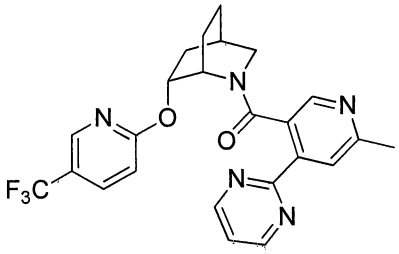


NaH (19mg, 0,47mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của ví dụ 66 (43mg, 0,094mmol) được hòa tan trong DMF (2mL). Sau 10 phút, hợp chất 2-cloetyl metyl ete (26 µL, 0,28mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy nguyên liệu ban đầu (Ví dụ 66) vẫn còn. NaH (19mg, 0,47mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) và lượng bổ sung của hợp chất 2-cloetyl metyl ete (26 µL, 0,28mmol) được bổ sung vào bình phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, được làm khan bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế chất cô đặc được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (10mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{26}H_{25}F_4N_5O_2$, 515,2; m/z theo thực nghiệm, 516,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,92:0,08), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 3H), 3,16 (dt, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 0,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H). 1H bị ẩn dưới pic dung môi.

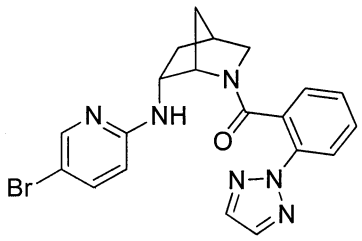
Ví dụ 164: Hợp chất (2-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Ví dụ 165: Hợp chất (6-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Ví dụ 166: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

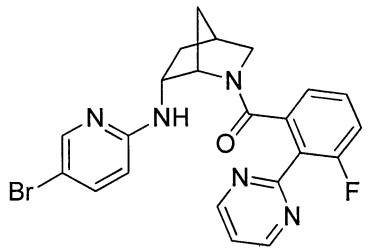
NaO*t*Bu (453mg, 4,71mmol), Xantphos (98mg, 0,17mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (86mg, 0,094mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa hợp chất 5-bromo-2-iodopyridin (669mg, 2,36mmol) và THF đã khử khí (12mL). Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng khí N_2 trong khoảng thời gian 10 phút và sau đó hợp chất trung gian B-10 (500mg, 2,36mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn thô được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-60% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (91mg). Tiếp tục rửa cột bằng MeOH 0-10% (với NH_3 2M 10%) trong DCM để thu được hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-bromopyridin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin (483mg). Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat: MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{22}BrN_3O_2$, 367,1; m/z theo thực nghiệm 370,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 3,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,18 - 1,09 (m, 10H). (1S,4R,6R)-N-(5-

bromopyridin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin: ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,11 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 3,1, 2,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 3,21 (dt, J = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 10,9, 1,8 Hz, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 13,4, 3,5 Hz, 1H).

Bước B: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

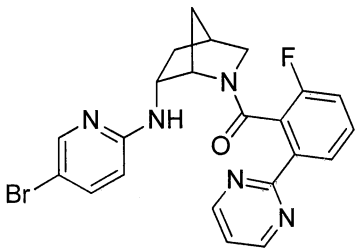
DIPEA (0,27mL, 1,57mmol) và HATU (109mg, 0,29mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-bromopyridin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin thu được từ Bước A (70mg, 0,26mmol) và hợp chất trung gian A-1 (63mg, 0,33mmol) trong DMF (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và được đưa vào bước tinh chế bằng Phương pháp Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (42mg) dưới dạng bột màu trắng nhạt.MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}BrN_6O$, 438,1; m/z theo thực nghiệm, 439,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,94 (s, 2H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,24 (m, 1H), 1,23 - 1,14 (m, 1H).

Ví dụ 167: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



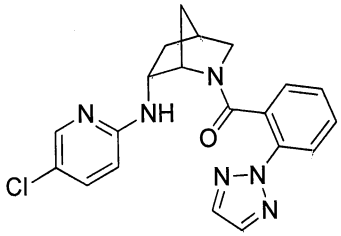
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 166, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}BrFN_5O$, 467,1; m/z theo thực nghiệm, 470,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,53 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,44 - 1,39 (m, 1H), 1,29 - 1,18 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 1H). 1H bị ẩn dưới pic dung môi

Ví dụ 168: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 166, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}BrFN_5O$, 467,1; m/z theo thực nghiệm, 468,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,92:0,08), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,22 - 1,13 (m, 1H), 1,06 (d, J = 10,2 Hz, 1H).

Ví dụ 169: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

$Pd(OAc)_2$ (6mg, 0,028mmol) và BINAP raxemic(17mg, 0,028mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa toluen đã khử khí (3mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng N_2 trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó, hợp chất 2-bromo-5-clopyridin (90mg, 0,47mmol), hợp chất trung gian B-10 (109mg), và natri tert-butoxit (63mg, 0,66mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn thô được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (MeOH 0-10% (bằng NH_3 10% 2N) trong DCM) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này của Bước A. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{22}ClN_3O_2$, 323,1; m/z theo thực nghiệm 324,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,09 - 3,05 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,12 (s, 9H).

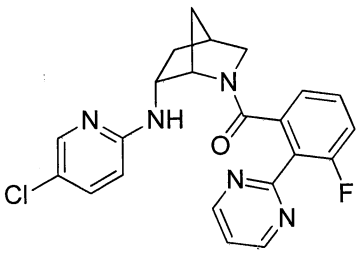
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-clopyridin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,9mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (252mg, 0,701mmol) trong EtOAc (9mL). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (231mg, độ tinh khiết 90%), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{14}ClN_3$, 223,1; m/z theo thực nghiệm 224,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

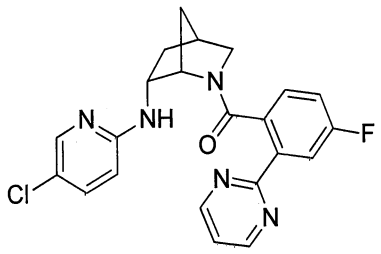
DIPEA (0,2mL, 1,2mmol) và HATU (56mg, 0,15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (40mg) và hợp chất trung gian A-1 (28mg, 0,15mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (4X). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (30mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}ClN_6O$, 394,1; m/z theo thực nghiệm, 395,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,25 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 170: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



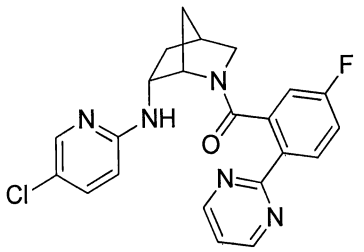
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 169 thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}ClFN_5O$, 423,1; m/z theo thực nghiệm, 424,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,84:0,16), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,46 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,58 - 1,52 (m, 1H), 1,09 - 0,99 (m, 1H).

Ví dụ 171: Hợp chất((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 169, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}ClFN_5O$, 423,1; m/z theo thực nghiệm, 424,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 10,1, 2,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,64 - 6,56 (m, 1H), 6,51 - 6,43 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 3,52 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 1,24 - 1,17 (m, 1H).

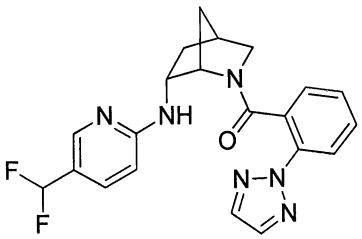
Ví dụ 172: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 169, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}ClFN_5O$, 423,1; m/z theo thực nghiệm, 424,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,92 - 3,86

(m, 1H), 3,50 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,46 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 2H).

Ví dụ 173: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

$Pd(OAc)_2$ (25mg, 0,038mmol) và BINAP raxemic (27mg, 0,043mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa toluen đã khử khí (6mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng N_2 trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó hợp chất 2-clo-5-(diflometyl)pyridin (70µL, 0,59mmol), hợp chất trung gian B-10 (137mg), và natri tert-butoxit (81mg, 0,82mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit và được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được cô đặc trong chân không và cặn thô được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-60% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (71mg, 0,21mmol, 36%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$, 339,2; m/z theo thực nghiệm 340,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,49 (m, 2H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,09 (s, 9H). 1 H bị ẩn dưới pic dung môi.

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-(diflometyl)pyridin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin· xHCl.

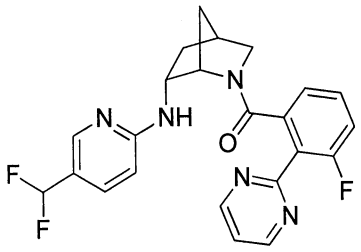
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (71mg, 0,21mmol) trong EtOAc (3mL). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước

B (65mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{15}F_2N_3$, 239,1; m/z theo thực nghiệm 240,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,11mL, 0,63mmol) và HATU (44mg, 0,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (33mg) và hợp chất trung gian A-1 (24mg, 0,13mmol) trong DMF (1,5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (27mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_2N_6O$, 410,2; m/z theo thực nghiệm, 411,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong 2 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 2 phút, ở tốc độ dòng là 2,5mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 1,83 và 2,03 phút (các chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

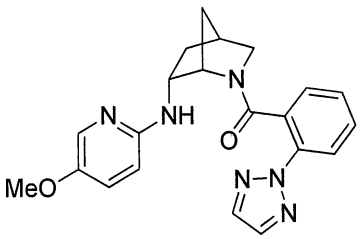
Ví dụ 174: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 173, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_3N_5O$, 439,2; m/z theo thực nghiệm, 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,92:0,08), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,51 (m, 3H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H),

3,27 - 3,22 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 1H), 1,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Ví dụ 175: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

$Pd(OAc)_2$ (9mg, 0,038mmol) và BINAP raxemic (24mg, 0,038mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa toluen đã khử khí (4mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng N_2 trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó, hợp chất 2-clo-5-metoxypyridin (75µL, 0,63mmol), hợp chất trung gian B-10 (148mg, 0,695mmol), và natri tert-butoxit (85mg, 0,89mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn thô được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (MeOH 0-10% (bằng 10% NH_3 2N) trong DCM) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (158mg, 0,49mmol, độ tinh khiết 90%, 70%) MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{25}N_3O_3$, 319,2; m/z theo thực nghiệm 320,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-metoxypyridin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

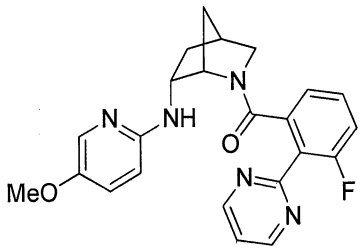
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,6mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (176mg, 0,49mmol, độ tinh khiết 90%) trong

EtOAc (6mL). Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (150mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{17}N_3O$, 219,1; m/z theo thực nghiệm 220,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,10mL, 0,55mmol) và HATU (39mg, 0,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (30mg) và hợp chất trung gian A-1 (21mg, 0,11mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (17mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 390,2; m/z theo thực nghiệm, 391,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,87:0,13), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,93 (s, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,85 - 6,69 (m, 1H), 6,57 - 6,38 (m, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,26 (m, 1H), 1,20 - 1,12 (m, 1H).

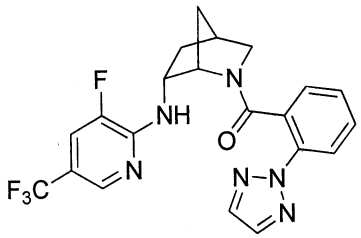
Ví dụ 176: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 175, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{22}FN_5O_2$, 419,2; m/z theo thực nghiệm, 420,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz,

Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,20 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,57 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 1H).

Ví dụ 177: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat. Hợp chất 2,3-diflo-5-(triflometyl)pyridin (176mg, 0,961mmol) và Et_3N (0,17mL, 1,20mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa Hợp chất trung gian B-10 (170mg, 0,801mmol) trong DMF (2,5mL), và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-30% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (322mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{21}F_4N_3O_2$; 375,16, m/z theo thực nghiệm 376,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,15 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,37 - 5,23 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 3,44 - 3,39 (m, 1H), 3,11 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,10 - 1,04 (m, 1H).

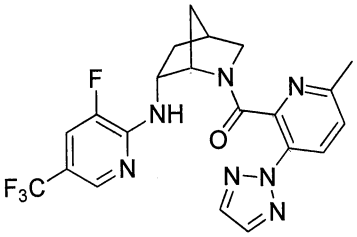
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (322mg) trong EtOAc (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (327mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{13}F_4N_3$, 275,1; m/z theo thực nghiệm 276,0 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

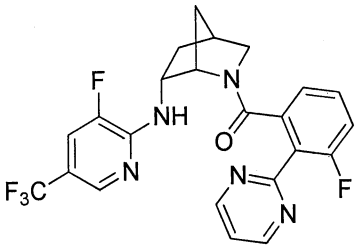
DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (40mg) và hợp chất trung gian A-1 (24mg, 0,126mmol) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (26mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}F_4N_6O$, 446,1; m/z theo thực nghiệm, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,87:0,13), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,95 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,83-6,72 (m, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 1H). HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,81 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 178: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



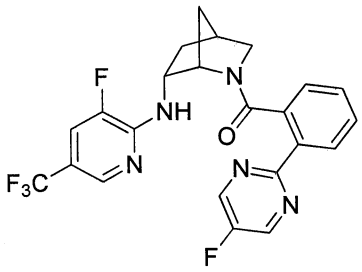
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 177, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z theo thực nghiệm, 462,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,65 - 1,61 (m, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 1H).

Ví dụ 179: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



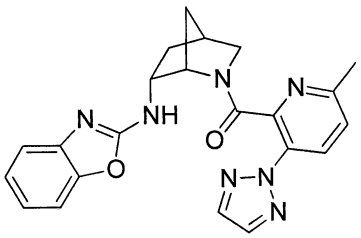
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 177, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_5N_5O$, 475,1; m/z theo thực nghiệm, 476,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 3,33 - 3,32 (m, 1H), 3,19 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H).

Ví dụ 180: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 177, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_5N_5O$, 475,1; m/z theo thực nghiệm, 476,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,81 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,53 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H).

Ví dụ 181: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S)-tert-butyl 6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

Hợp chất 2-clobenzoxazol (0,12mL, 1,03mmol) và Et_3N (0,18mL, 1,29mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa hợp chất trung gian B-10 (183mg, 0,862mmol) trong MeCN (2mL), và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3

lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (199mg, 0,604mmol, 70%); MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{18}H_{23}N_3O_3$; 329,2 m/z theo thực nghiệm: 330,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 7,40-7,34 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 5,88-5,78 và 5,29-5,19 (two m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 1,80 - 0,99 (series of m, 12H).

Bước B: Hợp chất N-((1S,4R)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-yl)benzo[d]oxazol-2-amin · xHCl.

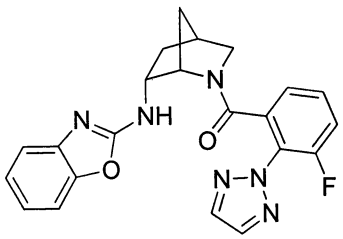
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (199mg, 0,604mmol) trong EtOAc (1,5mL). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (194mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{15}N_3O$, 229,1; m/z theo thực nghiệm 230,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.

DIPEA (0,13mL, 0,75mmol) và HATU (55mg, 0,15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (40mg) và hợp chất trung gian A-40 (30mg, 0,15mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (24mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{21}N_7O_2$, 415,2; m/z theo thực nghiệm, 416,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (d, J =

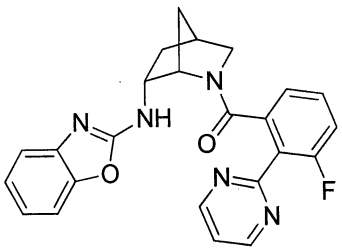
11,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 1H).

Ví dụ 182: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 181, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}FN_6O_2$, 418,2; m/z theo thực nghiệm, 419,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,00 (s, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,49 - 6,37 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,59 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 2H).

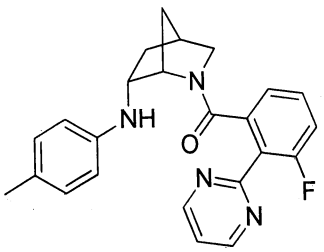
Ví dụ 183: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 181, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}FN_5O_2$, 429,2; m/z theo thực nghiệm, 430,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,62 - 6,49 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H),

3,29 - 3,28 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 1,63 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 2H).

Ví dụ 184: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(p-tolylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S)-tert-butyl 6-(p-tolylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

BrettPhos Palladacycle (11mg, 0,014mmol), BrettPhos (8mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (33mg, 0,34mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa dioxan đã khử khí (2mL), hợp chất trung gian B-10 (60mg, 0,28mmol) và 4-bromotoluen (73mg, 0,42mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O và EtOAc. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 lần) và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khan (Na_2SO_4), và được lọc. Phần dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn thô được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (68mg, 0,22mmol, 80%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{18}H_{26}N_2O_2$, 302,2; m/z theo thực nghiệm 303,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 1H), 3,27 (dt, J = 9,4, 3,2 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,52 - 2,48 (m, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,74 - 1,40 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

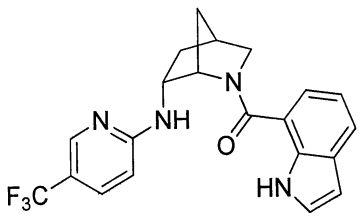
Bước B: Hợp chất (1S,4R)-N-(p-tolyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (68mg, 0,22mmol) trong EtOAc (3mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (70mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{18}N_2$, 202,2; m/z theo thực nghiệm 203,3 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(p-tolylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,23mL, 1,33mmol) và HATU (93mg, 0,24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (61mg) và hợp chất trung gian A-2 (71mg, 0,27mmol, độ tinh khiết 82%) trong DMF (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (31mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{23}FN_4O$, 402,2; m/z theo thực nghiệm, 403,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 4H), 6,34 - 6,27 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,29 - 3,11 (m, 2H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,60 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,26 - 1,19 (m, 1H), 1,15 - 1,09 (m, 1H).

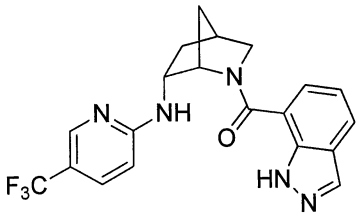
Ví dụ 185: Hợp chất (1H-indol-7-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-29, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho

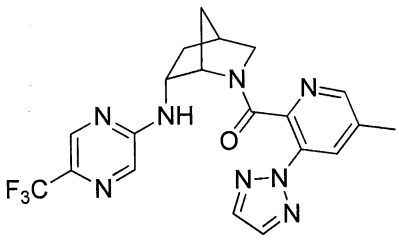
$C_{21}H_{19}F_3N_4O$, 400,2; m/z theo thực nghiệm, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,53 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 6,37 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 11,1, 3,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 1H).

Ví dụ 186: Hợp chất (1H-indazol-7-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 53, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-44, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_3N_5O$, 401,1; m/z theo thực nghiệm, 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 1H).

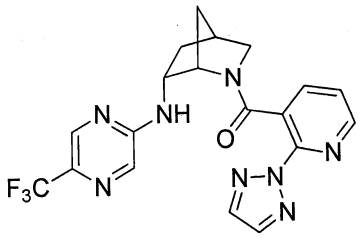
Ví dụ 187: Hợp chất (5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-19, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z theo thực nghiệm, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

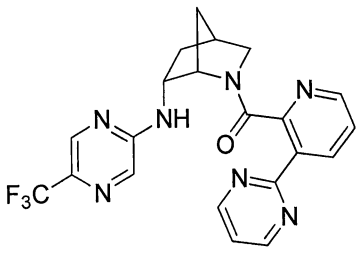
Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,72 (dt, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,21 (dt, *J* = 13,4, 4,0 Hz, 1H).

Ví dụ 188: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-39, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{17}F_3N_8O$, 430,1; m/z theo thực nghiệm, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,36 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,98 - 7,83 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 1H), 3,51 (dt, *J* = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H).

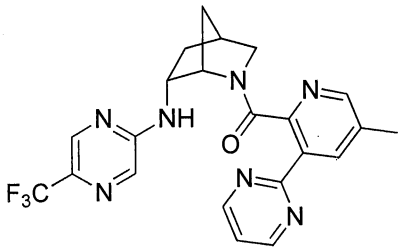
Ví dụ 189: Hợp chất (3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-42, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho

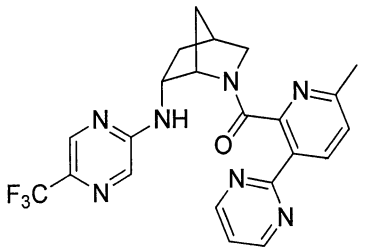
$C_{21}H_{18}F_3N_7O$, 441,2; m/z theo thực nghiệm, 442,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,44 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,63 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,40 - 1,30 (m, 1H).

Ví dụ 190: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



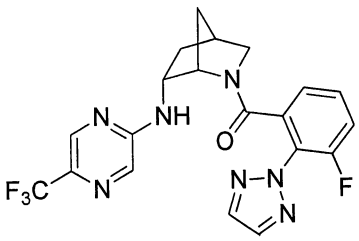
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-47, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z theo thực nghiệm, 456,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,33 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 - 7,88 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,60 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 1,38 - 1,31 (m, 1H).

Ví dụ 191: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



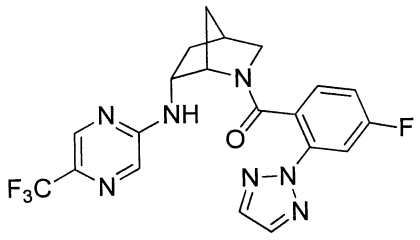
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z theo thực nghiệm, 456,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,86:0,14), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,37 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,91 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,11 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 1,20 - 1,18 (m, 1H), 0,87 - 0,75 (m, 4H), 0,17 - -0,00 (m, 2H), -0,13 - -0,27 (m, 1H).

Ví dụ 192: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



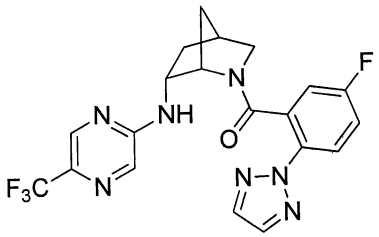
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,35 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 193: Hợp chất (4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



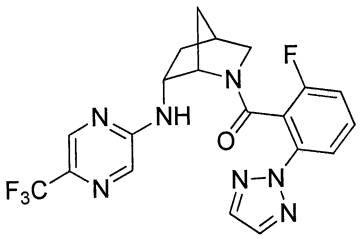
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-12, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,2 $[M+H]^+$. $]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,56 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 194: Hợp chất ((5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,36 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

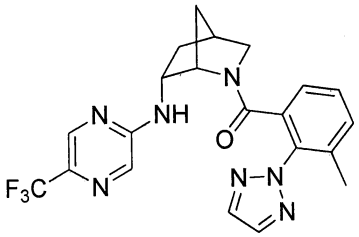
Ví dụ 195: Hợp chất (2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-11, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho

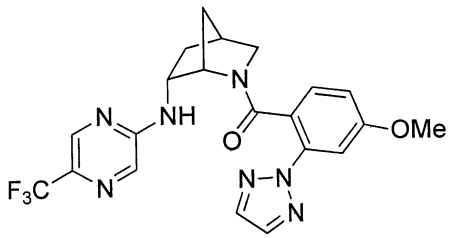
$C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,41 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 196: Hợp chất (3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-22, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z theo thực nghiệm, 444,2 $[M+H]^+$.]$^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,61 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

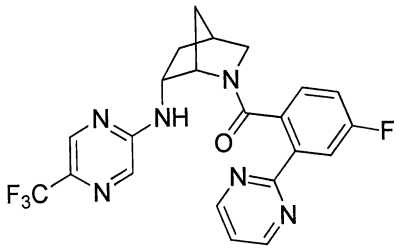
Ví dụ 197: Hợp chất (4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-5, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$, 459,2; m/z theo thực nghiệm, 460,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha

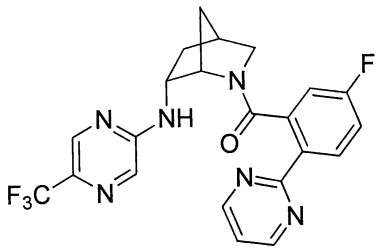
động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,30 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 198: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,24 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

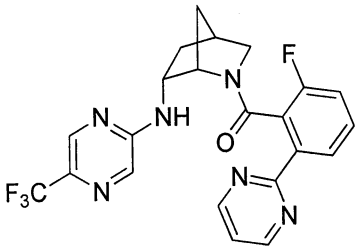
Ví dụ 199: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (td, J

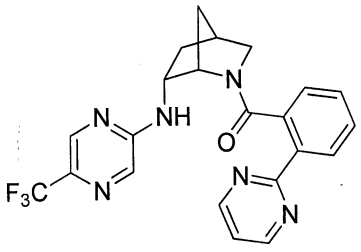
= 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 1,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 2H).

Ví dụ 200: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,2 $[M+H]^+$.]$^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,16 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

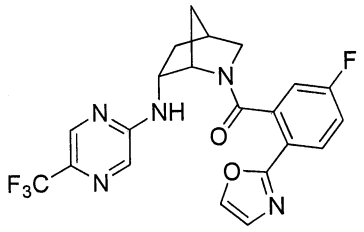
Ví dụ 201: Hợp chất (2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}F_3N_6O$, 440,2; m/z theo thực nghiệm, 441,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol- d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H),

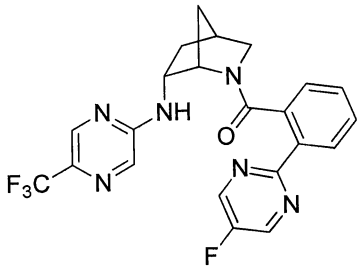
8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,52 (dt, J = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,25 - 1,15 (m, 1H).

Ví dụ 202: Hợp chất (5-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-49, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,30 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,9, 7,9, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 3,22 (dt, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,18 - 1,11 (m, 1H).

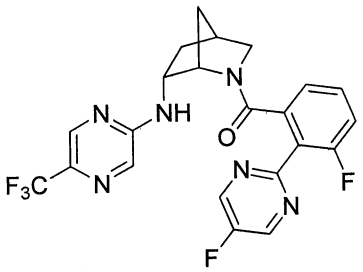
Ví dụ 203: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

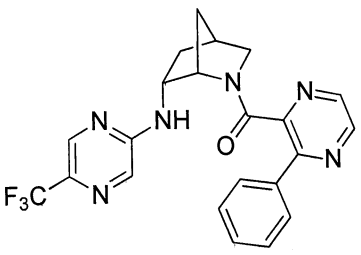
Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,81 (s, 2H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,29 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,70 (m, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,55 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,41 - 1,24 (m, 2H).

Ví dụ 204: Hợp chất (3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-35, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}F_5N_6O$, 476,1; m/z theo thực nghiệm, 477,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,88 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,57 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,15 - 1,02 (m, 1H).

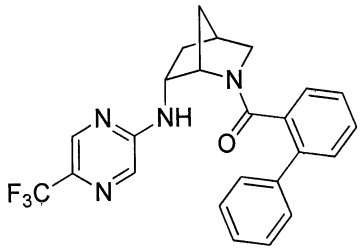
Ví dụ 205: Hợp chất (3-phenylpyrazin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-43, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho

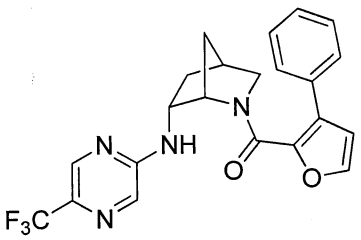
$C_{22}H_{19}F_3N_6O$, 440,2; m/z theo thực nghiệm, 441,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 11,3, 1,6 Hz, 1H), 3,27 (dt, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 2,53 - 2,48 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 0,66 - 0,55 (m, 1H).

Ví dụ 206: Hợp chất [1,1'-biphenyl]-2-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng axit [1,1'-biphenyl]-2-carboxylic. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{21}F_3N_4O$, 438,2; m/z theo thực nghiệm, 439,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,91 (br. s, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,25 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,68 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,72 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 3,09 (dt, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,26 - 1,11 (m, 3H).

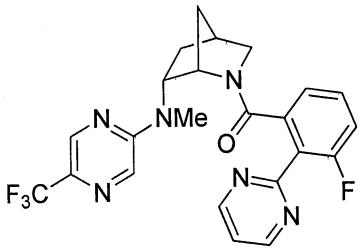
Ví dụ 207: Hợp chất (3-phenylfuran-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-45, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$, 428,1; m/z theo thực nghiệm, 429,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz,

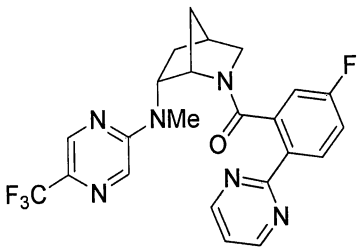
Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,46 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 208: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, tiếp theo là bước alkyl hóa hợp chất của ví dụ 153, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,18 - 8,16 (m, 1H), 8,14 - 8,12 (m, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 4H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 0,84 - 0,77 (m, 1H).

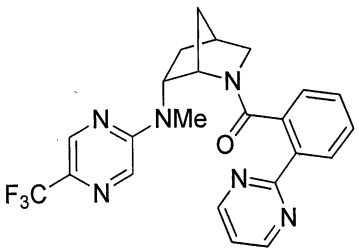
Ví dụ 209: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 208, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho

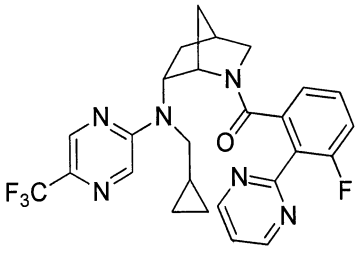
$C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,18 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,54 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 11,3, 1,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 1H), 1,23 - 1,11 (m, 1H).

Ví dụ 210: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



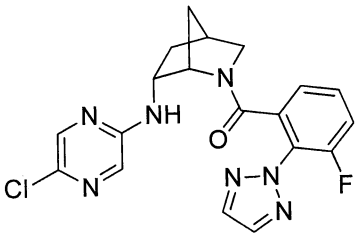
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 208, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z theo thực nghiệm, 455,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,52 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 11,3, 1,5 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 1H).

Ví dụ 211: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((xyclopropylmetyl)(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 59, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, tiếp theo là bước alkyl hóa hợp chất của ví dụ 161, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{26}H_{24}F_4N_6O$, 512,2; m/z theo thực nghiệm, 513,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,89 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,18 (br. s, 1H), 8,15 (br. s, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 16,1, 5,9 Hz, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,14 (dt, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,01 - 0,92 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 1H), 0,65 - 0,52 (m, 2H), 0,51 - 0,43 (m, 1H), 0,38 - 0,30 (m, 1H).

Ví dụ 212: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

Hợp chất 2,5-diclopyrazin (0,17mL, 1,70mmol) và Et_3N (0,30mL, 2,12mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa hợp chất trung gian B-10 (300mg, 1,41mmol) trong MeCN (3mL), và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-60% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (153mg, 0,471mmol, 33%) MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$; 324,1, m/z theo thực nghiệm 269,1 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m,

1H), 3,08 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 1H), 1,11 (s, 9H). 1 H bị ẩn dưới pic của dung môi.

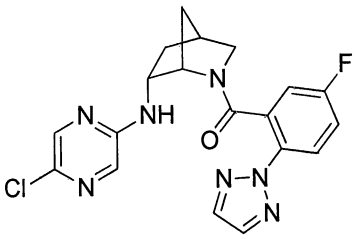
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-clopyrazin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,6mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (150mg, 0,46mmol) trong EtOAc (5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (137mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{10}H_{13}ClN_4$, 224,1; m/z theo thực nghiệm 225,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.

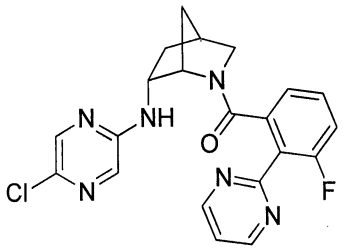
DIPEA (0,12mL, 0,69mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (34mg) và hợp chất trung gian A-16 (28mg, 0,14mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (35mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{17}ClFN_7O$, 413,1; m/z theo thực nghiệm, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,92:0,08), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,01 (s, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,22 - 1,05 (m, 2H).

Ví dụ 213: Hợp chất 1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



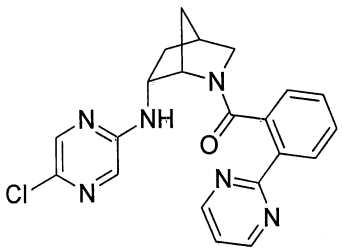
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 212, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{17}ClFN_7O$, 413,1; m/z theo thực nghiệm, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,95 (s, 2H), 7,84 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 2H). 1H bị ẩn dưới pic dung môi.

Ví dụ 214: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



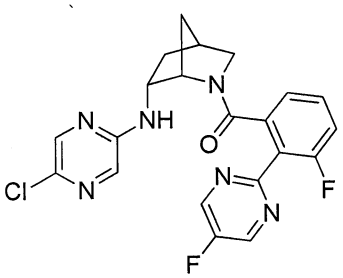
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 212, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z theo thực nghiệm, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 9,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 6,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,50 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,22 - 1,15 (m, 1H), 0,94 (d, J = 10,2 Hz, 1H).

Ví dụ 215: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



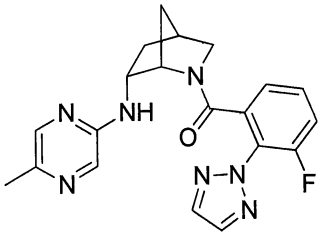
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 212, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}ClN_6O$, 406,1; m/z theo thực nghiệm, 407,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,92:0,08), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,50 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,29 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,51 - 1,42 (m, J = 10,1 Hz, 1H), 1,27 - 1,14 (m, 2H).

Ví dụ 216: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 212, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-35, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_5N_5O$, 475,1; m/z theo thực nghiệm, 476,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,92:0,08), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,87 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 1,59 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,27 - 1,08 (m, 2H).

Ví dụ 217: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

$Pd(OAc)_2$ (24mg, 0,035mmol) và BINAP raxemic (22mg, 0,035mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa toluen đã khử khí (9mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng N_2 trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó, hợp chất 2-clo-5-metylpyrazin (112mg, 0,87mmol), hợp chất trung gian B-10 (204mg), và natri tert-butoxit (121mg, 1,22mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua Xelit và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn thô được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (10-80% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (139mg, 0,457mmol, 52%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{24}N_4O_2$, 304,2; m/z theo thực nghiệm 305,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,93 - 7,79 (m, 2H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 9,5, 1,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,20 - 1,15 (m, 1H), 1,08 (s, 9H). 1 H bị ẩn dưới pic của dung môi.

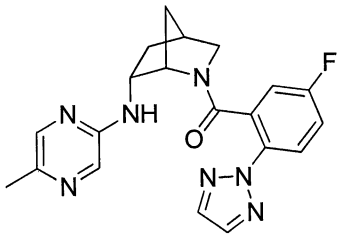
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-metylpyrazin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,6mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (139mg, 0,46mmol) trong EtOAc (5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (140mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{16}N_4$, 204,1; m/z theo thực nghiệm 205,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

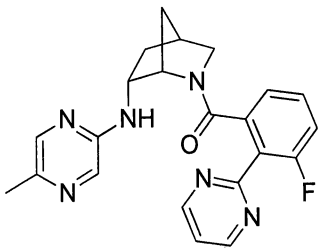
DIPEA (0,12mL, 0,67mmol) và HATU (47mg, 0,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (31mg) và hợp chất trung gian A-16 (28mg, 0,13mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (18mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393,2; m/z theo thực nghiệm, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,00 (s, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,23 - 1,11 (m, 2H).

Ví dụ 218: Hợp chất (5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



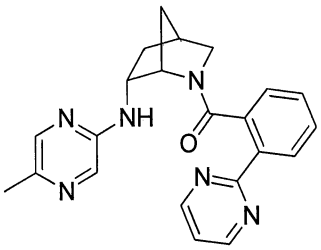
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 217, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{20}FN_7O$, 393,2; m/z theo thực nghiệm, 394,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 7,95 (s, 2H), 7,82 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H), 1,29 - 1,14 (m, 2H). 1H bị ẩn dưới pic của dung môi.

Ví dụ 219: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 217, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{21}FN_6O$, 404,2; m/z theo thực nghiệm, 405,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 1,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,21 - 1,14 (m, 1H), 1,06 - 1,00 (m, 1H).

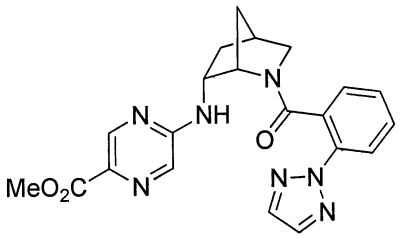
Ví dụ 220: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 217, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{22}N_6O$, 386,2; m/z theo thực nghiệm, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 2H), 3,51 (dt,

J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 2H). 1H bị ẩn dưới pic của dung môi.

Ví dụ 221: Hợp chất metyl 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-yl)amino)pyrazin-2-carboxylat



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-(metoxycarbonyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

Hợp chất metyl 5-clopyrazin-2-carboxylat (98mg, 0,57mmol) và Et_3N (0,1mL, 0,72mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa hợp chất trung gian B-10 (100mg, 0,471mmol) trong DMF (2mL) và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau 14 giờ, phép phân tích LCMS của hỗn hợp phản ứng cho thấy sự chuyển hóa không hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu. Nhiệt độ được tăng lên đến 100°C và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (112mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{24}N_4O_4$; 348,2, m/z theo thực nghiệm 349,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 8,78 - 8,68 (m, 1H), 7,93-7,74 (m, 1H), 6,30-6,18 và 5,90 - 5,77 (two m, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,33-4,12 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,41-3,30 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,39-2,25 (m,1H), 1,78 - 1,59 (m, 2H), 1,51 - 1,01 (m, 10H).

Bước B: Hợp chất metyl 5-((1S,4R,6R)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-ylamino)pyrazin-2-carboxylat· xHCl.

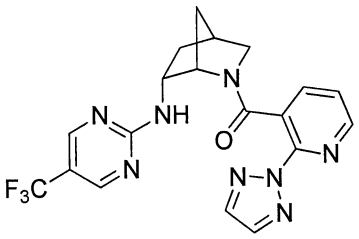
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (112mg, 0,321mmol) trong EtOAc (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B

(99mg), san rphaamr này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{16}N_4O_2$, 248,1; m/z theo thực nghiệm 249,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất metyl 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-yl)amino)pyrazin-2-carboxylat.

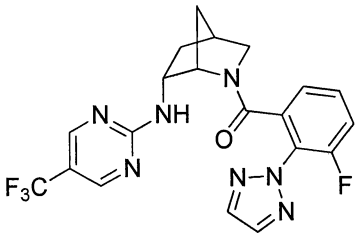
DIPEA (0,3mL, 1,7mmol) và HATU (129mg, 0,339mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (99mg) và hợp chất trung gian A-1 (70mg, 0,37mmol) trong DMF (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{21}N_7O_3$, 419,2; m/z theo thực nghiệm, 420,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 4,75 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 222: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



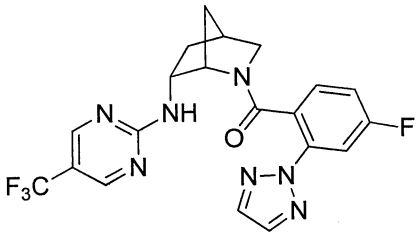
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-39, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{17}F_3N_8O$, 430,1; m/z theo thực nghiệm, 430,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 5,15 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 223: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



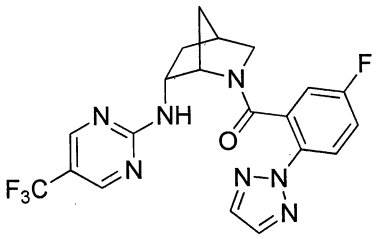
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,20 (dt, J = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,54 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H), 1,23 - 1,08 (m, 1H).

Ví dụ 224: Hợp chất (4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



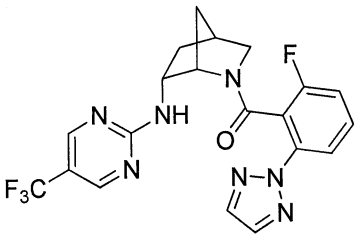
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-12, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,56 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 1H), 6,68 - 6,50 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 2H).

Ví dụ 225: Hợp chất (5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



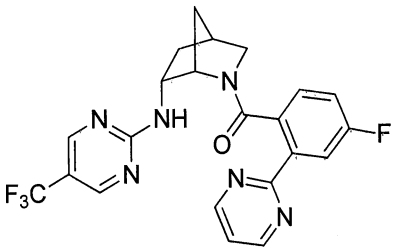
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 447,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại)) δ 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,38 - 1,31 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H).

Ví dụ 226: Hợp chất (2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



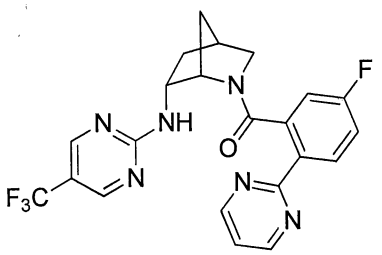
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-11, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{17}F_4N_7O$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 447,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,18 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 227: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



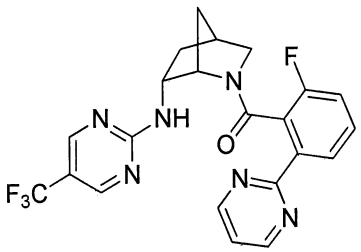
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,64 - 8,47 (m, 1H), 8,16 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 - 6,93 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,09 - 3,85 (m, 2H), 3,53 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 228: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



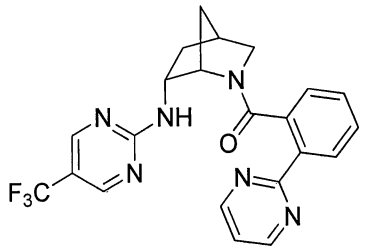
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,91:0,09), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,52 (dt, J = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,49 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H).

Ví dụ 229: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay , chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,42 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 1H).

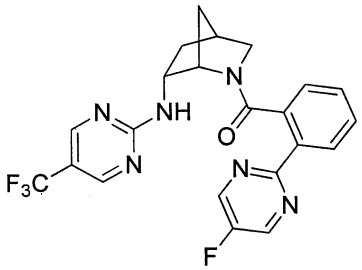
Ví dụ 230: Hợp chất (2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}F_3N_6O$, 440,2; m/z theo thực nghiệm, 441,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,56 - 8,48 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,11 - 3,91 (m, 2H), 3,52 (dt, J = 11,0, 3,3

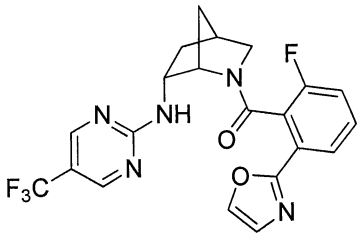
Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,41 - 1,16 (m, 2H).

Ví dụ 231: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,82 (s, 2H), 8,58 - 8,47 (m, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,83 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 1H), 3,56 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,61 - 1,14 (m, 3H).

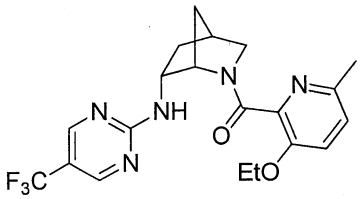
Ví dụ 232: Hợp chất (2-flo-6-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-50, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 447,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau

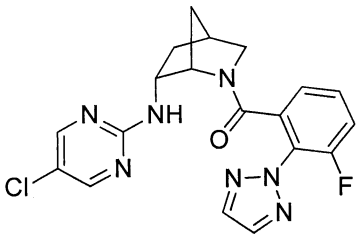
đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,15 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 233: Hợp chất (3-etoxy-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 60, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-8, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$, 421,2; m/z theo thực nghiệm, 422,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 3H), 3,60 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 4H).

Ví dụ 234: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

Hợp chất 2,5-diclopyrimidin (257mg, 1,72mmol) và DIPEA (0,99mL, 5,75mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa hợp chất trung gian B-10 (305mg, 1,44mmol) trong DMF (6mL), và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ

trong phòng và được pha loãng bằng H_2O. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 5%, được làm khan (Na_2SO_4), được lọc, và được cô đặc. Chất cô đặc được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (10-90% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (433mg, 1,33mmol, 93%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$; 324,1, m/z theo thực nghiệm 269,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$.

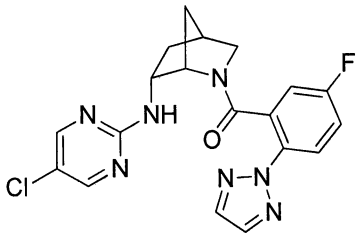
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(5-clopyrimidin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (2mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (433mg, 1,33mmol) trong EtOAc (7mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (370mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{10}H_{13}ClN_4$, 224,1; m/z theo thực nghiệm 225,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.

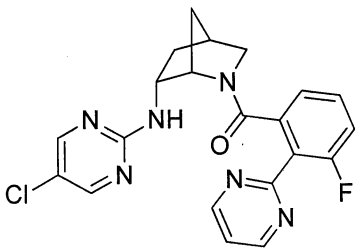
DIPEA (0,10mL, 0,61mmol) và HATU (42mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (30mg) và hợp chất trung gian A-16 (25mg, 0,12mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (32mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{17}ClFN_7O$, 413,1; m/z theo thực nghiệm, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,35 - 8,20 (m, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 3,18 (dt, J = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 1H).

Ví dụ 235: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



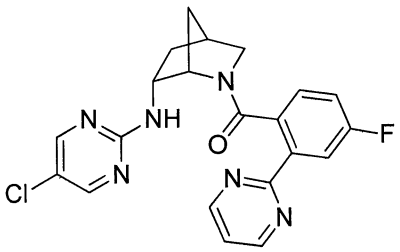
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 234, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-10, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{17}ClFN_7O$, 413,1; m/z theo thực nghiệm, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 9,0, 7,8, 2,9 Hz, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,34 - 1,20 (m, 2H).

Ví dụ 236: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



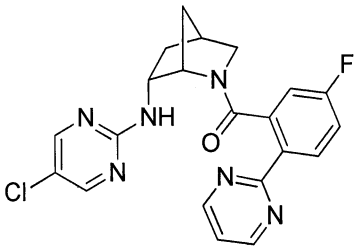
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 234, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z theo thực nghiệm, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,35 - 8,15 (m, 1H), 8,02 - 7,85 (m, 1H), 7,49 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,31 - 1,18 (m, 1H), 1,03 (d, J = 10,1 Hz, 1H). 1H bị ẩn dưới pic của dung môi.

Ví dụ 237: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



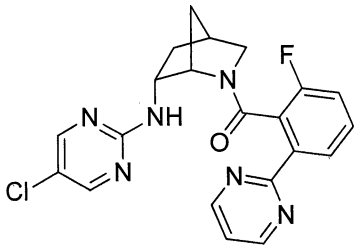
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 234, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z theo thực nghiệm, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,34 - 8,19 (m, 1H), 8,03 - 7,76 (m, 2H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 1H), 6,80 - 6,67 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,51 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 1,47 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,37 - 1,20 (m, 2H).

Ví dụ 238: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



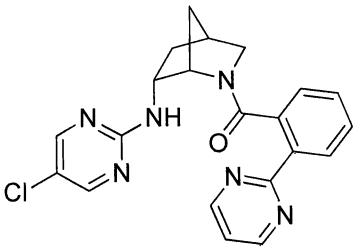
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 234, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z theo thực nghiệm, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,87:0,13), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,29-8,19 (m, 2H), 7,86 (br. s, 1H), 7,38 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,19 (m, 2H).

Ví dụ 239: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



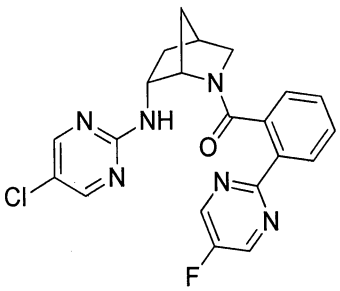
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 234, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z theo thực nghiệm, 425,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 2 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 2 phút, ở tốc độ dòng là 2,5mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 1,85 và 2,12 phút (các chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 240: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



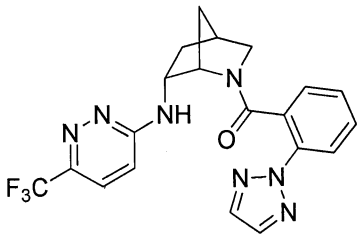
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 234, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}ClN_6O$, 406,1; m/z theo thực nghiệm, 407,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol- d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,29 - 8,18 (m, 1H), 8,14 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,92 - 7,70 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,07 - 6,92 (m, 2H), 4,10 - 3,86 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,36 - 1,19 (m, 2H).

Ví dụ 241: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 234, thay thế hợp chất trung gian A-16 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{18}ClFN_6O$, 424,1; m/z theo thực nghiệm, 425,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,87:0,13), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,81 (s, 2H), 8,38 - 8,17 (m, 1H), 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,93 - 7,75 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,11 - 6,91 (m, 2H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 242: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

Hợp chất 3-clo-6-(triflometyl)pyridazin (103mg, 0,565mmol) và Et_3N (0,15mL, 1,1mmol) được bổ sung vào bình chứa hợp chất trung gian B-10 (100mg, 0,471mmol) trong MeCN (2mL), và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (143mg) mà chứa lượng nhỏ tạp

chất. Hợp chất được nêu ở đề mục này ở dạng như vậy được chuyển đến bước tiếp theo. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$; 358,2, m/z theo thực nghiệm 359,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 7,45 - 7,33 (m, 1H), 6,71-6,56 (m, 1H), 6,12 và 5,60 (2 br. s, 1H), 4,53 - 4,21 (m, 2H), 3,44 - 3,29 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,50-2,28 (m, 1H), 1,77 - 1,06 (m, 12H).

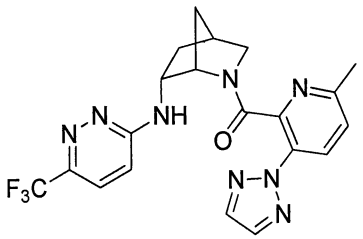
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (143mg, 0,399mmol) trong EtOAc (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (130mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{11}H_{13}F_3N_4$, 258,1; m/z theo thực nghiệm 259,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

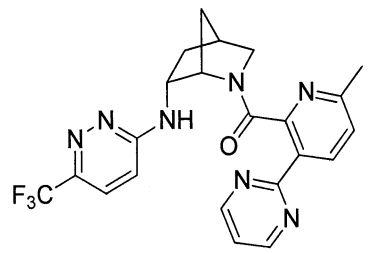
DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (42mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (33mg) và hợp chất trung gian A-1 (21mg, 0,11mmol) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (26mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{18}F_3N_7O$, 429,2; m/z theo thực nghiệm, 430,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 5,48 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 243: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 242, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{20}H_{19}F_3N_8O$, 444,2; m/z theo thực nghiệm, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,86:0,14), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,72 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 11,0, 1,6 Hz, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,62 - 2,44 (m, 5H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H).

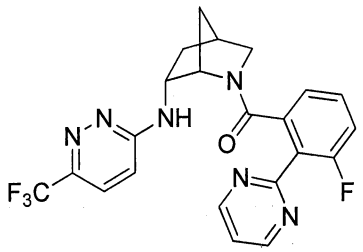
Ví dụ 244: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 242, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_3N_7O$, 455,2; m/z theo thực nghiệm, 456,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,93:0,07), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 - 7,96 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,74 (dt, J = 10,9,

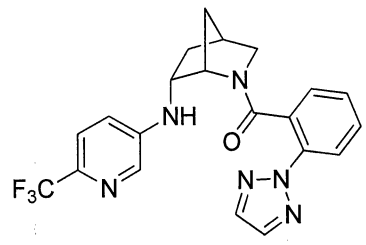
3,2 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 5H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,73 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,27 (dt, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H).

Ví dụ 245: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 242, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_6O$, 458,1; m/z theo thực nghiệm, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,85:0,15), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,55 (dt, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,20 - 1,07 (m, 1H).

Ví dụ 246: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4S,6R)-tert-butyl 6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

Hợp chất 5-bromo-2-(triflometyl)pyridin (116mg, 0,514mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa toluen đã khử khí (2mL), hợp chất trung gian B-10 (120mg) và BINAP raxemic (13mg, 0,021mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng

được làm sạch bằng N_2 trong khoảng thời gian 5 phút. Sau đó, $Pd(OAc)_2$ (14mg, 0,021mmol) và natri tert-butoxit (71mg, 0,72mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và nguyên liệu thô được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (184mg). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$, 357,2; m/z theo thực nghiệm 358,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 8,02 và 7,90 (two s, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 6,88-6,81 và 6,77 - 6,68 (two m, 1H), 5,39-5,29 và 4,72-4,62 (two m, 1H), 4,47-4,33 (m, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,53 – 1,01 (m, 11H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-N-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-amin · xHCl.

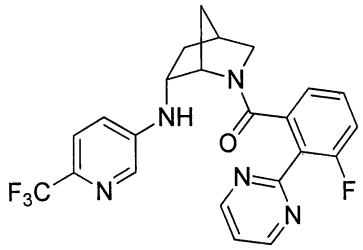
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (3mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (77mg, 0,22mmol) trong EtOAc (0,6mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (72mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{14}F_3N_3$, 257,1; m/z theo thực nghiệm 258,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,2mL, 1,2mmol) và HATU (46mg, 0,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (36mg) và hợp chất trung gian A-1 (25mg, 0,13mmol) trong DMF (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo phương pháp điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (29mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O$, 428,2; m/z theo thực nghiệm, 429,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18

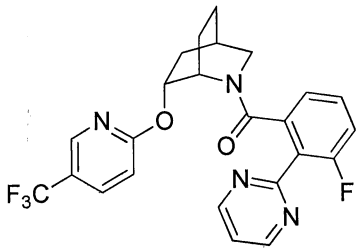
(5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,07 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 247: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 246, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_4N_5O$, 457,2; m/z theo thực nghiệm, 458,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,89:0,11), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,59 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,24 - 1,18 (m, 1H), 1,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H).

Ví dụ 248: Hợp chất (R/S)-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

NaH (18mg, 0,44mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-5A (50mg, 0,22mmol) hòa tan trong DMF (2mL). Sau 5 phút, hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyridin (64mg, 0,35mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (67mg, 0,18mmol, 82%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{18}H_{23}F_3N_2O_3$, 372,2; m/z theo thực nghiệm 373,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, (0,68:0,32), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,49 - 8,45 (m, 1H), 7,94 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 5,22 (dt, J = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 3,42 (dt, J = 10,9, 2,5 Hz, 1H), 3,25 (dt, J = 11,0, 2,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 3H), 1,13 (s, 9H).

Bước B: Hợp chất (R/S)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan · xHCl.

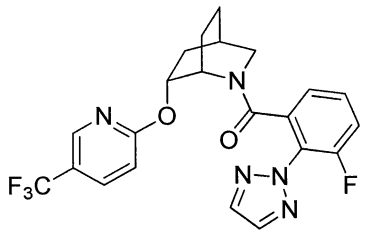
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,23mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (67mg, 0,18mmol) trong EtOAc (2mL). Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{15}F_3N_2O$, 272,1; m/z theo thực nghiệm 273,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (R/S)-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,18mL, 1,01mmol) và HATU (71mg, 0,19mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (46mg) và hợp chất trung gian A-2 (54mg, 0,20mmol, độ tinh khiết 82%) trong DMF (1,7mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần) và các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và được đưa trực tiếp vào bước tinh chế bằng cách sử dụng Phương pháp

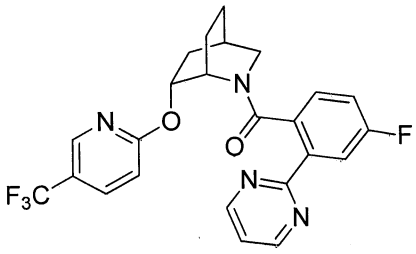
điều chế Gilson Prep Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (20mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5um, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong 2 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 2 phút, ở tốc độ dòng là 2,5mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 2,18 và 2,29 phút (các chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm. Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu trong ví dụ 248 có thể được tách ra bằng cách tinh chế SFC không đối xứng sử dụng cột Chiralpak AZ-H (5µm 250 x 21 mm), pha động là 35% EtOH+(0,2%TEA): 65% CO_2, và tốc độ dòng là 40mL/phút (Nhiệt độ = 40 °C).

Ví dụ 249: Hợp chất (R/S)- (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



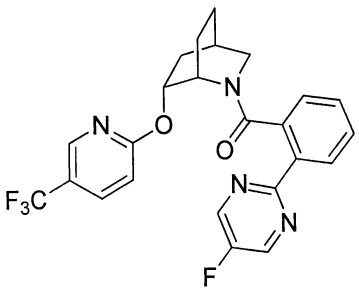
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 248, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$, 461,2; m/z theo thực nghiệm, 461,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 - 7,95 (m, 3H), 7,27 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,14 - 5,06 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,81 - 1,41 (chuỗi m, 5H).

Ví dụ 250: Hợp chất (R/S)- (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



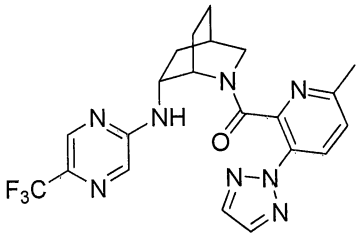
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 248, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 472,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 8,96 - 8,78 (m, 2H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,10 - 6,88 (m, 2H), 6,76 - 6,58 (m, 1H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,69 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,37 (m, 3H), 1,27 - 1,14 (m, 1H).

Ví dụ 251: Hợp chất (R/S)- (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 248, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 472,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang) δ 8,87 - 8,74 (m, 2H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 8,05 - 7,93 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 6,86 (m, 2H), 5,13 - 5,02 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,73 - 1,29 (m, 4H).

Ví dụ 252: Hợp chất (R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (R/S)-tert-butyl 6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

Hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin (0,20mL, 1,63mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,04mmol) được bổ sung vào bình vi sóng chứa C-7A (308mg, 1,36mmol) trong MeCN (5mL), và hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng vẫn cho thấy vẫn còn nguyên liệu ban đầu không phản ứng. Các đương lượng bổ sung của hợp chất 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin (0,20mL, 1,63mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,04mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lại đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc và chất cô đặc được đưa trực tiếp vào sắc ký silicagel (0-30% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (245mg, 0,658mmol, 48%) MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{23}F_3N_4O_2$; 372,2, m/z theo thực nghiệm 371,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$.

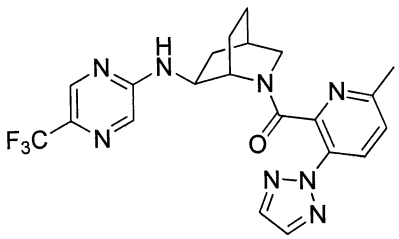
Bước B: Hợp chất (R/S)-N-(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-6-amin · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (245mg, 0,658mmol) trong EtOAc (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (249mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{15}F_3N_4$, 272,1; m/z theo thực nghiệm 273,0 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

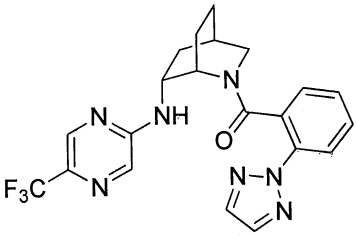
DIPEA (0,15mL, 0,87mmol) và HATU (68mg, 0,18mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (50mg) và hợp chất trung gian A-40 (36mg, 0,18mmol) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH và hỗn hợp phản ứng thô được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (25mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{21}F_3N_8O$, 458,2; m/z theo thực nghiệm, 458,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,45 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 253: Hợp chất (R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



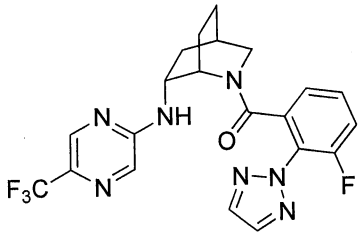
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 252, được phân tách từ Bước C trong quá trình tinh chế HPLC. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{21}F_3N_8O$, 458,2; m/z theo thực nghiệm, 459,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,26 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 254: Hợp chất (R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



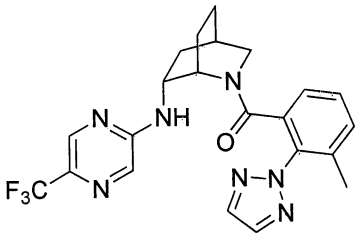
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 252, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-1, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z theo thực nghiệm, 443,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,65 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 255: Hợp chất (R/S)- (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



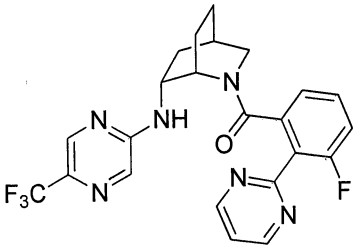
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 252, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z theo thực nghiệm, 461,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,65 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 256: Hợp chất (R/S)- (3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



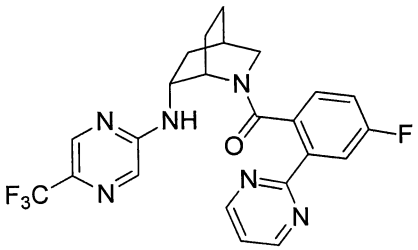
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 252, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-22, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{22}F_3N_7O$, 457,2; m/z theo thực nghiệm, 458,0 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,96 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 257: Hợp chất (R/S)- (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



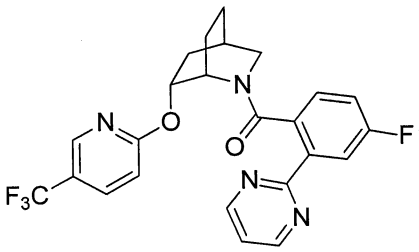
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 252, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 472,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,49 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 258: Hợp chất (R/S)- (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



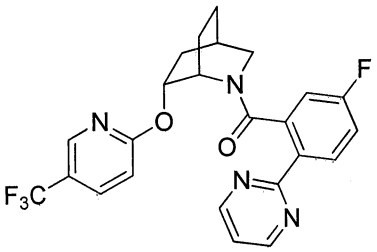
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 252, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 472,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,57 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 259: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



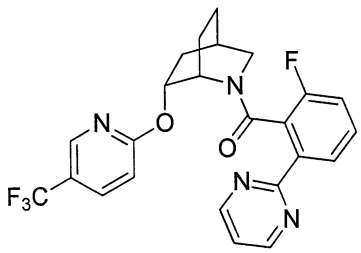
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 76, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,28 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 260: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



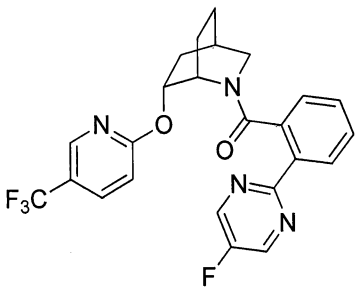
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 76, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,59 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 261: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



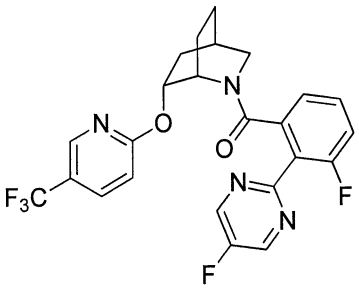
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 76, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,41 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 262: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



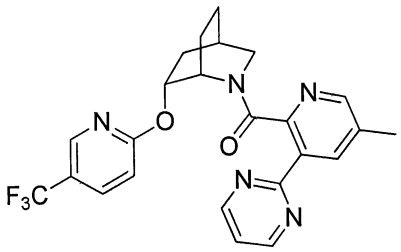
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 76, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,83 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 263: Hợp chất (3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



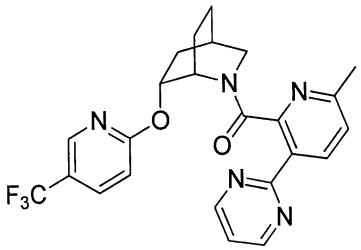
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 76, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-35, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{19}F_5N_4O_2$, 490,1; m/z theo thực nghiệm, 491,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,78 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 264: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



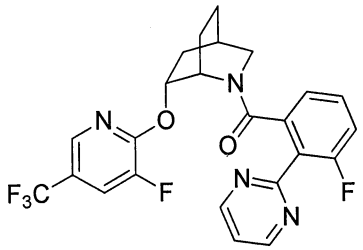
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 76, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-47, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$, 469,2; m/z theo thực nghiệm, 470,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,999 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 265: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 76, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$, 469,2; m/z theo thực nghiệm, 470,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,73 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 266: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

NaH (18mg, 0,46mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-5B (52mg, 0,23mmol) hòa tan trong DMF (2mL). Sau 5 phút, hợp chất 2,3-diflo-5-(triflometyl)pyridin (63mg, 0,34mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (67mg, 0,17mmol, 75%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{18}H_{22}F_4N_2O_3$, 390,2; m/z theo thực nghiệm 336,1 $[M+2H-tBu]^+$.

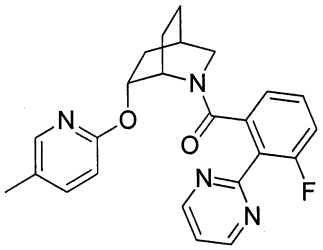
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,22mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (67mg, 0,17mmol) trong EtOAc (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy hầu hết vẫn còn hầu hết nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng . Lượng dung dịch HCl 4M trong dioxan bổ sung (0,5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (30mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{14}F_4N_2O$, 290,1; m/z theo thực nghiệm 291,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,11mL, 0,62mmol) và HATU (43mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (30mg) và hợp chất trung gian A-2 (27mg, 0,12mmol) trong DMF (1mL). Sau khi kết thúc phản ứng, bước tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (11mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{19}F_5N_4O_2$, 490,2; m/z theo thực nghiệm, 491,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,35 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 267: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

Dung dịch chứa hợp chất trung gian C-5B (37mg, 0,16mmol) hòa tan trong DMF (1,4mL) được bổ sung NaH (13mg, 0,33mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng). Sau 5 phút, hợp chất 2-clo-5-metylpyridin (0,03mL, 0,26mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy chỉ còn lại nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy lượng nhỏ sản phẩm được tạo thành. Lượng NaH bổ sung được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong ngày nghỉ cuối tuần. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O,

nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (8mg, 0,03mmol, 15%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{18}H_{26}N_2O_3$, 318,2; m/z theo thực nghiệm 319,2 $[M+H]^+$.

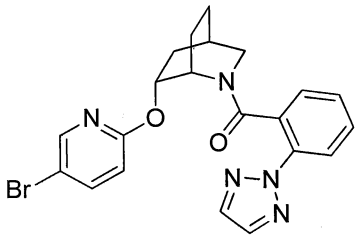
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,03mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (8mg, 0,03mmol) trong EtOAc (0,3mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy vẫn còn nguyên liệu ban đầu. Lượng dung dịch HCl 4M trong dioxan bổ sung (0,25mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{18}N_2O$, 218,1; m/z theo thực nghiệm 219,2 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,02mL, 0,14mmol) và HATU (10mg, 0,03mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (5mg) và hợp chất trung gian A-2 (6mg, 0,03mmol) trong DMF (0,3mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH và hỗn hợp phản ứng thô được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (1mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{23}FN_4O_2$, 418,2; m/z theo thực nghiệm, 419,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,35 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 268: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

NaH (13mg, 0,33mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-5B (37mg, 0,16mmol) hòa tan trong DMF (1,4mL). Sau 5 phút, hợp chất 5-bromo-2-flopyridin (0,03mL, 0,26mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (63mg, 0,16mmol, 100%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{23}BrN_2O_3$, 382,1; m/z theo thực nghiệm 383,1 $[M+H]^+$.

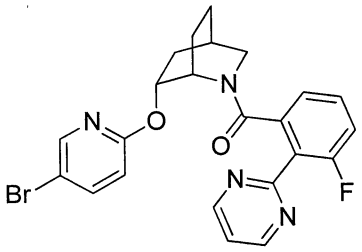
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,21mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (63mg, 0,16mmol) trong EtOAc (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Lượng dung dịch HCl 4M trong dioxan bổ sung (0,21mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{15}BrN_2O$, 282,0; m/z theo thực nghiệm 283,0 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

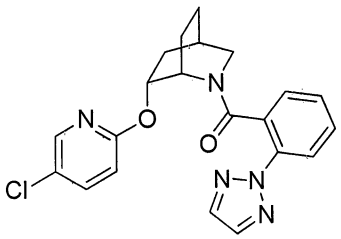
DIPEA (0,08mL, 0,49mmol) và HATU (34mg, 0,09mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (23mg) và hợp chất trung gian A-1 (47mg, 0,25mmol) trong DMF (0,8mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH và hỗn hợp phản ứng thô được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (7,7mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}BrN_5O_2$, 453,1; m/z theo thực nghiệm, 454,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,51 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 269: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 268, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}BrFN_4O_2$, 482,1; m/z theo thực nghiệm, 483,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,10 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 270: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

NaH (13mg, 0,33mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-5B (37mg, 0,16mmol) được hòa tan trong DMF (1,4mL). Sau 5 phút, hợp chất 5-clo-2-flopyridin (0,03mL, 0,26mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (52mg, 0,15mmol, 94%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{17}H_{23}ClN_2O_3$, 338,1; m/z theo thực nghiệm 339,2 $[M+H]^+$.

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan · xHCl.

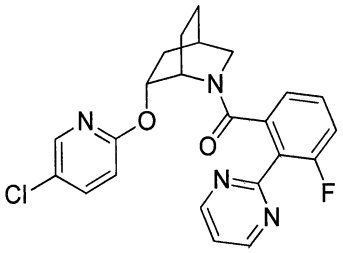
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,19mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (52mg, 0,15mmol) trong EtOAc (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{12}H_{15}ClN_2O$, 238,1; m/z theo thực nghiệm 239,1$[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.

DIPEA (0,08mL, 0,45mmol) và HATU (44mg, 0,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (18mg) và hợp chất trung gian A-1 (44mg, 0,23mmol) trong DMF (0,8mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH và hỗn hợp

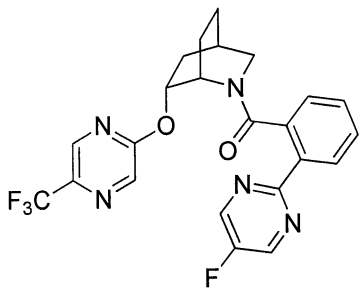
phản ứng thô được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (16mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$, 409,1; m/z theo thực nghiệm, 410,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,35 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 271: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon



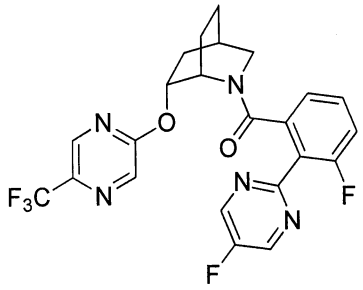
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 270, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}ClFN_4O_2$, 438,1; m/z theo thực nghiệm, 439,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,94 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 272: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



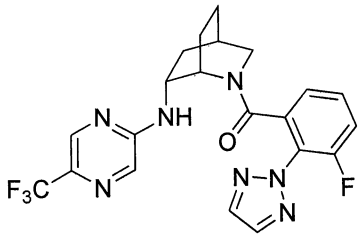
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 77, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-34, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$, 473,1; m/z theo thực nghiệm, 474,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,16 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 273: Hợp chất (3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



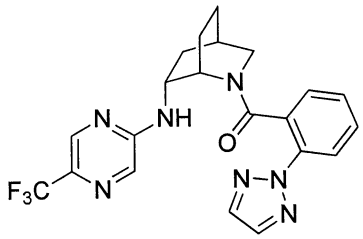
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 77, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-35, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{18}F_5N_5O_2$, 491,1; m/z theo thực nghiệm, 492,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,29 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 274: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



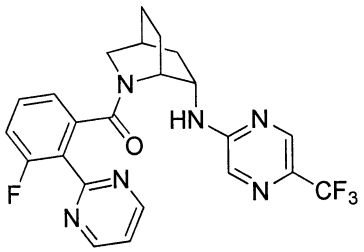
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 83, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-16, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_4N_7O$, 461,2; m/z theo thực nghiệm, 462,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,71 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 275: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 83, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-1, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{20}F_3N_7O$, 443,2; m/z theo thực nghiệm, 444,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,67 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

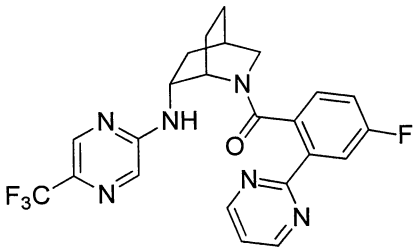
Ví dụ 276: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1R,4S,6S)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 83, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-2 (Bước C), và thay thế hợp chất trung

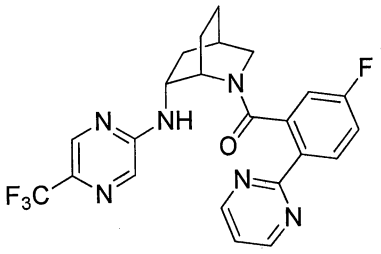
gian C-7B bằng chất đồng phân đối ảnh của nó (Bước A), hợp chất (1R,4S,6S)-tert-butyl 6-amino-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat. MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 472,9 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,39 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 277: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



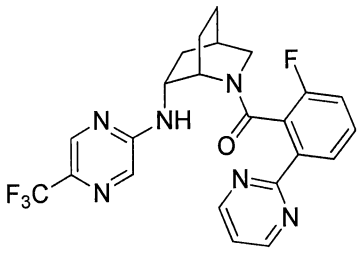
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 83, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-23, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,62 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 278: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



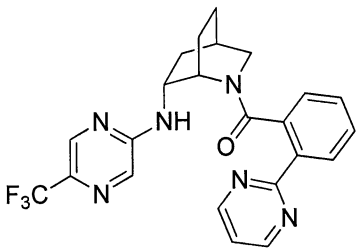
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 83, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-7, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,44 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 279: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon



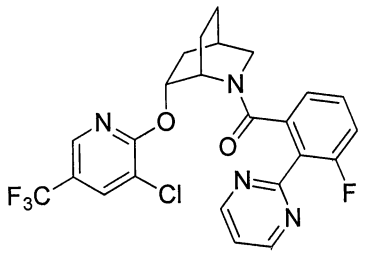
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 83, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_4N_6O$, 472,2; m/z theo thực nghiệm, 473,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,27 phút (chất đồng phân quay quang chính) và 6,95 ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 280: Hợp chất (2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 83, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_3N_6O$, 454,2; m/z theo thực nghiệm, 455,4 $[M+H]^+$. HPLC phân tích bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 2 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 2 phút, ở tốc độ dòng là 2,5mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 2,01 và 1,98 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 281: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat.

NaH (35mg, 0,88mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian C-5B (100mg, 0,44mmol) được hòa tan trong DMF (4mL). Sau 5 phút, hợp chất 3-clo-2-flo-5-(triflometyl)pyridin (86µL, 0,66mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua ngày nghỉ cuối tuần. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy vẫn còn hầu hết nguyên liệu ban đầu. NaH bổ sung được bổ sung vào. Phép phân tích vẫn cho thấy sự chuyển hóa không hoàn toàn, tuy nhiên phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được pha loãng bằng EtOAc và H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (38mg, 0,093mmol, 21%). MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{18}H_{22}ClF_3N_2O_3$, 406,1; m/z theo thực nghiệm 351,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$.

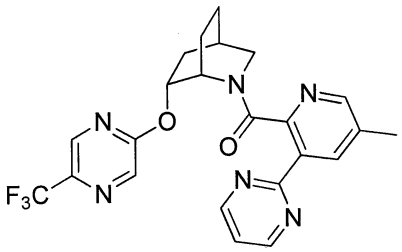
Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan· xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,12mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (38mg, 0,093mmol) trong EtOAc (1,2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép phân tích hỗn hợp phản ứng cho thấy nguyên liệu ban đầu vẫn còn. Lượng dung dịch HCl 4M trong dioxan bổ sung (0,12mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (29mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{13}H_{14}ClF_3N_2O$, 306,1; m/z theo thực nghiệm 307,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.

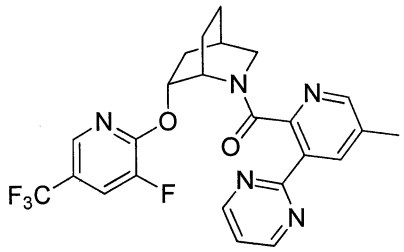
DIPEA (0,09mL, 0,53mmol) và HATU (37mg, 0,097mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (27mg) và hợp chất trung gian A-2 (23mg, 0,11mmol) trong DMF (0,9mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng MeOH, được lọc qua xi lanh, và được đưa trực tiếp vào bước tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (11mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{19}ClF_4N_4O_2$, 506,1; m/z theo thực nghiệm, 507,1 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,87 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 282: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



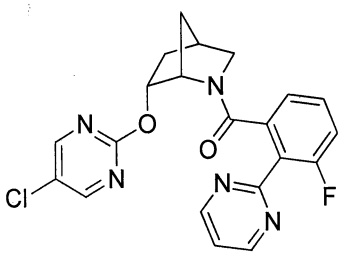
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 77, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-47, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$, 470,2; m/z theo thực nghiệm, 471,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 6,77 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 283: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 266, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-47, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$, 487,2; m/z theo thực nghiệm, 488,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 30°C). R_t = 7,38 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 284: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (37mg, 0,91mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (150mg, 0,70mmol) và 2,5-diclopyrimidin (225mg, 1,51mmol) được hòa tan trong DMF (2mL). Sau 3 giờ, phép phân tích LCMS cho thấy phản ứng là không hoàn toàn. Lượng NaH bổ sung (40mg, 1,0mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong khoảng thời gian thêm 45 phút và sau đó được dập tắt bằng H_2O. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O, nước LiCl 5%, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (211mg, 0,65mmol, 92%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{15}H_{20}ClN_3O_3$, 325,1; m/z theo thực nghiệm 370,1 $[M+2H-t\text{Bu}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, cả hai chất đồng phân quay đượcghi lại) δ 8,44 và 8,39 (hai s, 2H), 5,25 - 5,16 (m, 1H), 4,68-4,65 và 4,56-4,52 (hai m, 1H), 3,42-3,37 và 3,35-3,31 (hai m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,77 - 1,40 (m, 3H), 1,35 và 1,12 (2s, 9H).

Bước B: Hợp chất (1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan · xHCl.

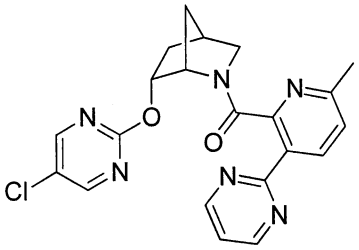
Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (211mg, 0,65mmol) trong EtOAc (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (155mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{10}H_{12}ClN_3O$, 225,1; m/z theo thực nghiệm 226,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.

DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (48mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (30mg) và hợp chất trung gian A-2 (27mg, 0,13mmol) trong DMF (0,4mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng

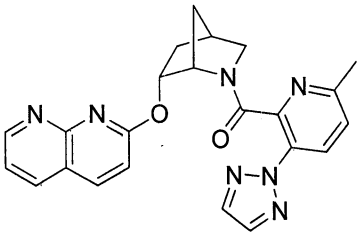
MeOH, được lọc, và được tinh chế theo Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (27mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{17}ClFN_5O_2$, 425,1; m/z theo thực nghiệm, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,72:0,28), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,29 (s, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 3H), 4,95 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 2,63 - 2,47 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,07 - 0,97 (m, 1H).

Ví dụ 285: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



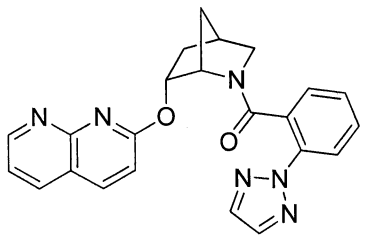
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 284, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}ClN_6O_2$, 422,1; m/z theo thực nghiệm, 423,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,63:0,37), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,76 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,43 - 8,41 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,19 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,79 (dt, J = 10,3, 3,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,78 (dt, J = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,67 (dt, J = 13,5, 3,6 Hz, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 2H).

Ví dụ 286: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 287, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}N_7O_2$, 427,2; m/z theo thực nghiệm, 428,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,86 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (dt, J = 9,9, 3,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,69 - 2,66 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,58 - 1,50 (m, 3H).

Ví dụ 287: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



Bước A: Hợp chất (1S,4R,6R)-tert-butyl 6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat.

NaH (37mg, 0,91mmol, hệ phân tán 60% trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian B-5 (150mg, 0,70mmol) và hợp chất 2-clo-1,8-naphtyridin (225mg, 1,37mmol) được hòa tan trong DMF (2mL). Sau 50 phút, hỗn hợp được dập tắt bằng H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 5%, nước muối, được làm khan bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Tinh chế qua sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (200mg) dưới dạng chất rắn không màu. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{23}N_3O_3$, 341,2; m/z theo thực nghiệm 342,2 $[M+H]^+$.

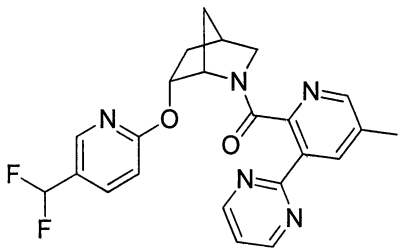
Bước B: Hợp chất 2-((1S,4R,6R)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-yloxy)-1,8-naphtyridine · xHCl.

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước A (200mg, 0,59mmol) trong EtOAc (2mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (192mg) dưới dạng chất rắn không màu và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) khối lượng theo tính toán cho $C_{14}H_{15}N_3O_3$, 241,1; m/z theo thực nghiệm 242,1 $[M+H]^+$.

Bước C: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.

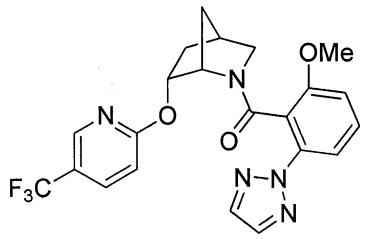
DIPEA (0,1mL, 0,58mmol) và HATU (40mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất được nêu ở đề mục của bước B (30mg) và hợp chất trung gian A-1 (20mg, 0,11mmol) trong DMF (0,5mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH, được lọc, và được tinh chế bằng cách sử dụng Phương pháp Agilent Pre Method X để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (22mg). MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}N_6O_2$, 412,2; m/z theo thực nghiệm, 413,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,87 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,44 (dt, J = 10,2, 3,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 3H).

Ví dụ 288: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



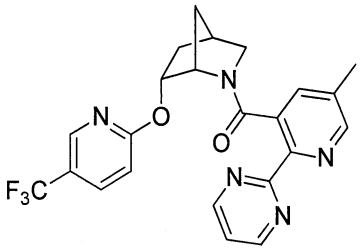
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 121, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-47, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$, 437,2; m/z theo thực nghiệm, 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,59 (t, *J* = 56,1 Hz, 1H), 5,02 (dt, *J* = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 3,70 (dt, *J* = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 1,61 - 1,35 (m, 3H).

Ví dụ 289: Hợp chất (2-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



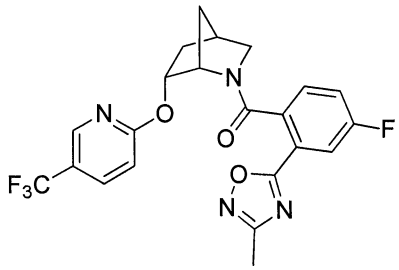
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-13, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$, 459,2; m/z theo thực nghiệm, 460,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5μm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 6,84 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 290: Hợp chất (5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



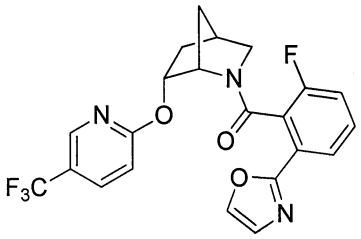
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-46, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$, 455,2; m/z theo thực nghiệm, 456,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,87:0,13), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,87 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 5,02 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 291: Hợp chất (4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



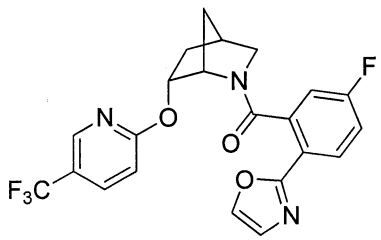
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-51, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$, 462,1; m/z theo thực nghiệm, 463,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 1H), 5,06 (dt, J = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 1H), 1,59 - 1,55 (m, 1H), 1,46 (dt, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H).

Ví dụ 292: Hợp chất (2-flo-6-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



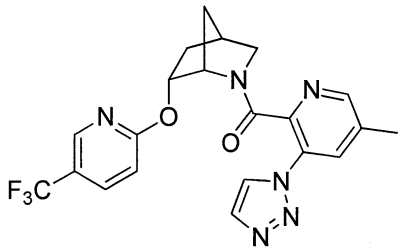
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-50, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,5 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 7,18 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 293: Hợp chất (5-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



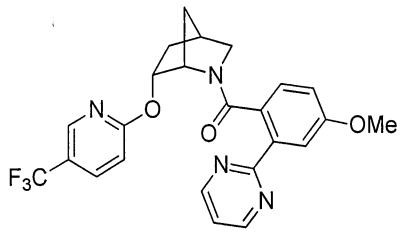
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-49, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$, 447,1; m/z theo thực nghiệm, 448,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,03 (dt, *J* = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,74 (dt, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,63 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,45 (dt, *J* = 13,5, 3,6 Hz, 1H).

Ví dụ 294: Hợp chất (5-metyl-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



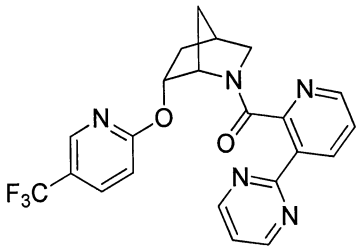
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng chất đồng phân N-1, 5-metyl-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)picolinonitril, từ hợp chất trung gian A-19, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$, 444,2; m/z theo thực nghiệm, 445,6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,12 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 4,99 (dt, *J* = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 3,48 (dt, *J* = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 11,2, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,60 - 1,53 (m, 1H), 1,40 (dt, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,34 - 1,27 (m, 1H).

Ví dụ 295: Hợp chất (4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



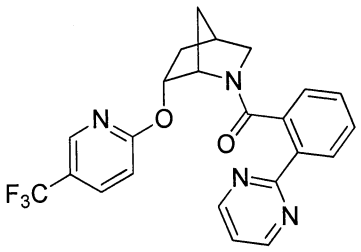
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-15, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$, 470,2; m/z theo thực nghiệm, 471,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 5,04 (dt, *J* = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (dt, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 1H).

Ví dụ 296: Hợp chất (3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-42, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$, 441,1; m/z theo thực nghiệm, 442,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,81:0,19), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,04 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 3H).

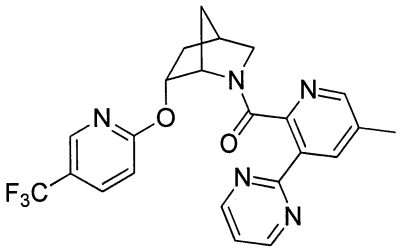
Ví dụ 297: Hợp chất (2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-37, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$, 440,1; m/z theo thực nghiệm, 441,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,88:0,12), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,17 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,88

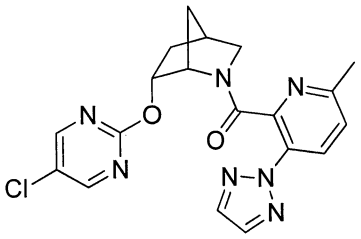
(td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,01 (dt, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,19 (m, 1H).

Ví dụ 298: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 25, thay thế hợp chất trung gian A-20 bằng hợp chất trung gian A-47, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$, 455,2; m/z theo thực nghiệm, 456,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang (0,87:0,13), chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,22 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 5,03 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 3H).

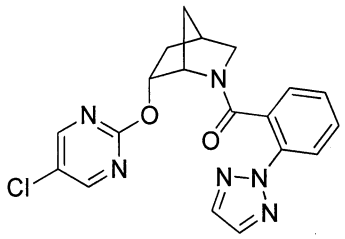
Ví dụ 299: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 284, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-40, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{18}ClN_7O_2$, 411,1; m/z theo thực nghiệm, 412,3 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau

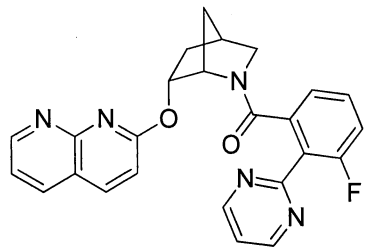
đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 5,23 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 300: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 284, thay thế hợp chất trung gian A-2 bằng hợp chất trung gian A-1, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{19}H_{17}ClN_6O_2$, 396,1; m/z theo thực nghiệm, 397,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d, hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân quay quang, chất đồng phân quay quang chính được ghi lại) δ 8,22 (s, 2H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,87 (dt, *J* = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,63 (dt, *J* = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 1,54 (dt, *J* = 13,6, 3,5 Hz, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 2H).

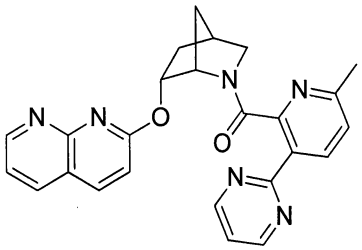
Ví dụ 301: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 287, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-2, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{25}H_{20}FN_5O_2$, 441,2; m/z theo thực nghiệm, 442,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau

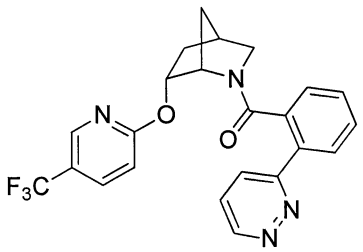
đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 4,68 phút ở bước sóng 254nm.

Ví dụ 302: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.

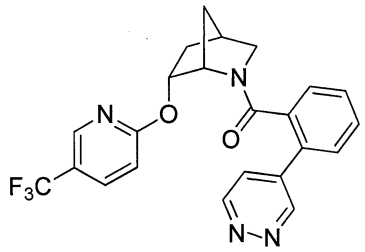


Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 287, thay thế hợp chất trung gian A-1 bằng hợp chất trung gian A-41, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{25}H_{22}N_6O_2$, 438,2; m/z theo thực nghiệm, 439,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 4,33 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

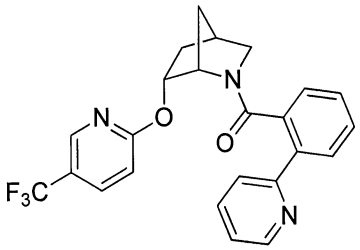
Ví dụ 303: Hợp chất (2-(pyridazin-3-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



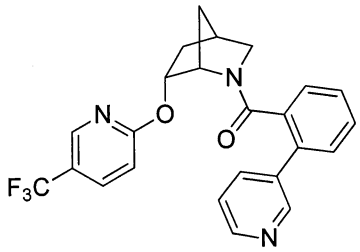
Ví dụ 304: Hợp chất (2-(pyridazin-4-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



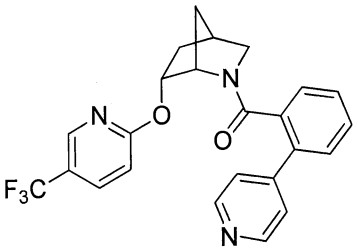
Ví dụ 305: Hợp chất (2-(pyridin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



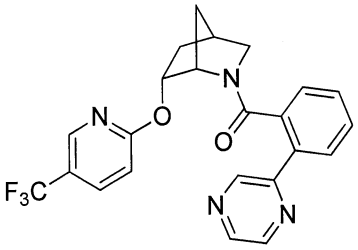
Ví dụ 306: Hợp chất (2-(pyridin-3-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon



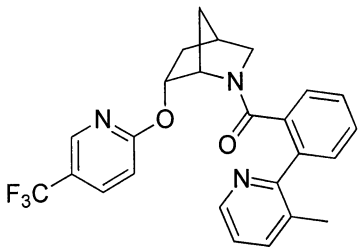
Ví dụ 307: Hợp chất (2-(pyridin-4-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



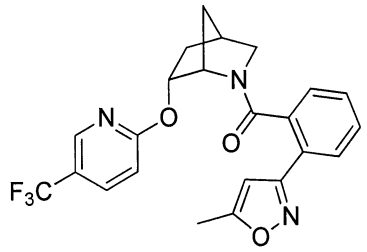
Ví dụ 308: Hợp chất (2-(pyrazin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



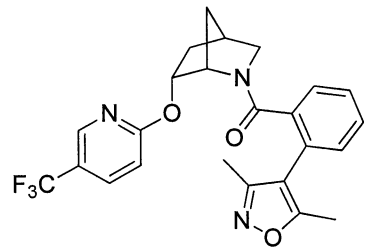
Ví dụ 309: Hợp chất (2-(3-metylpyridin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



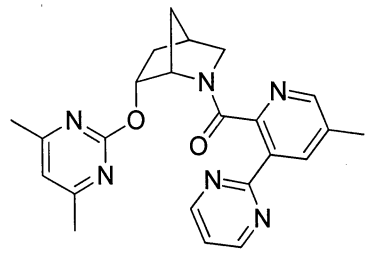
Ví dụ 310: Hợp chất (2-(5-metylisoxazol-3-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



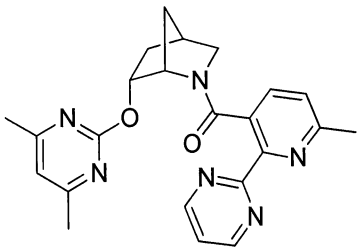
Ví dụ 311: Hợp chất (2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



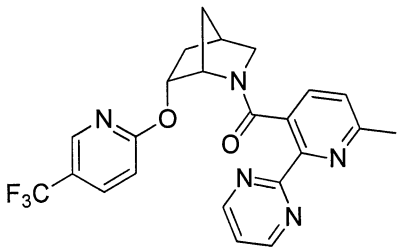
Ví dụ 312: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



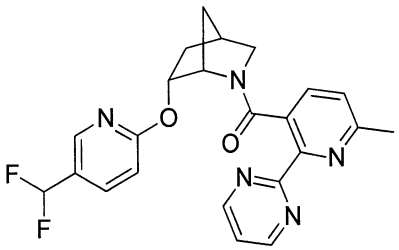
Ví dụ 313: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



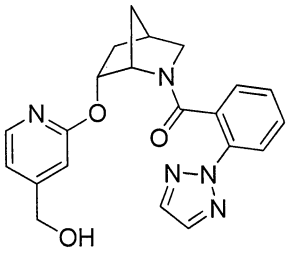
Ví dụ 314: Hợp chất (6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



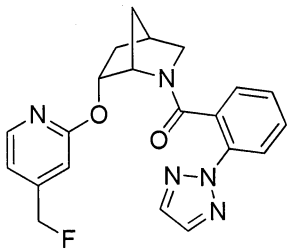
Ví dụ 315: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



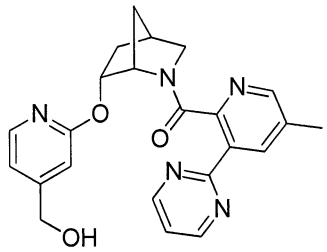
Ví dụ 316: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



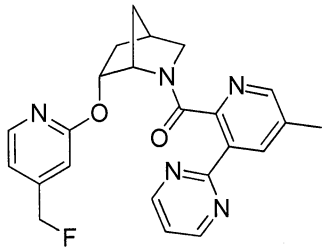
Ví dụ 317: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(flometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



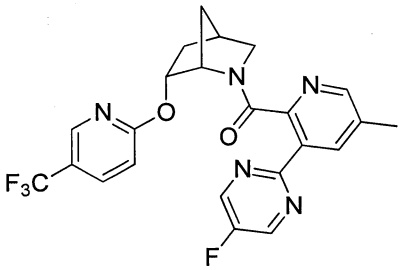
Ví dụ 318: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



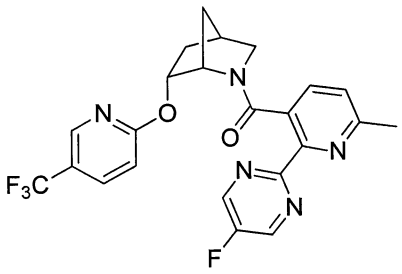
Ví dụ 319: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-(flometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



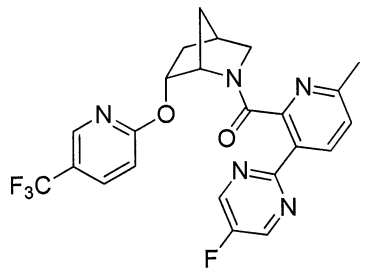
Ví dụ 320: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



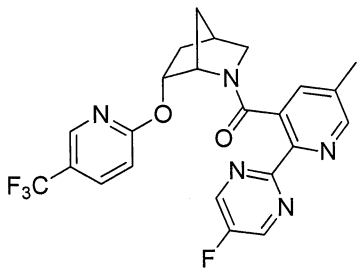
Ví dụ 321: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



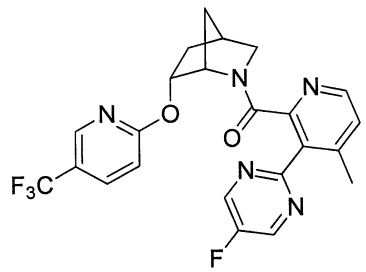
Ví dụ 322: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



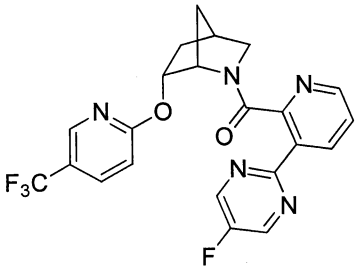
Ví dụ 323: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



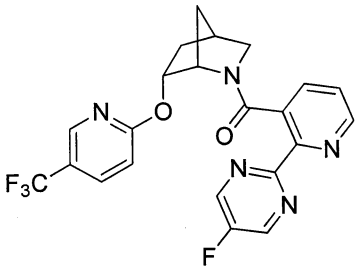
Ví dụ 324: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



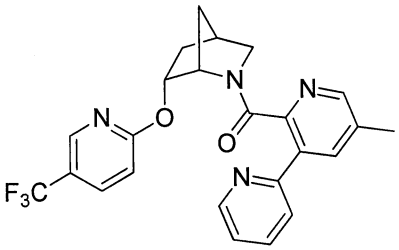
Ví dụ 325: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



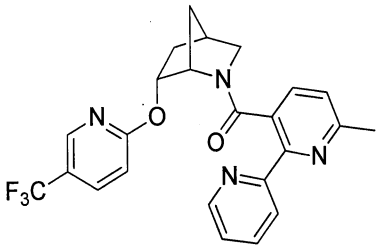
Ví dụ 326: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



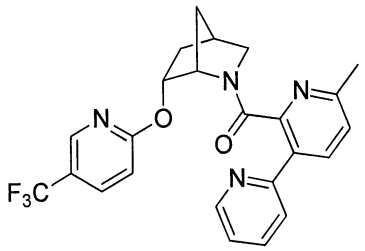
Ví dụ 327: Hợp chất (5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



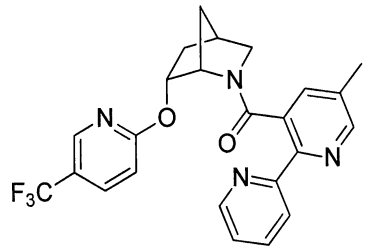
Ví dụ 328: Hợp chất (6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



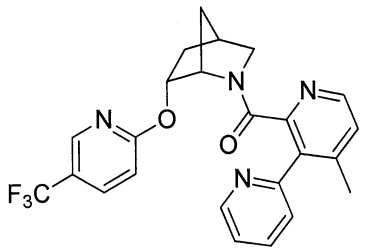
Ví dụ 329: Hợp chất (6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



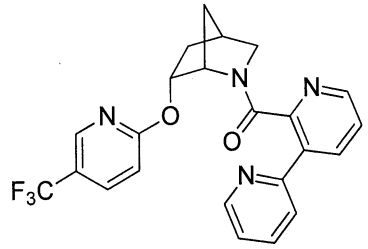
Ví dụ 330: Hợp chất (5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



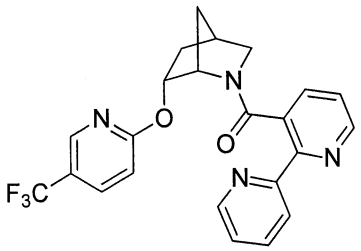
Ví dụ 331: Hợp chất (4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



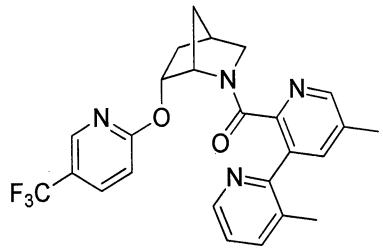
Ví dụ 332: [2,3'-bipyridin]-2'-yl((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



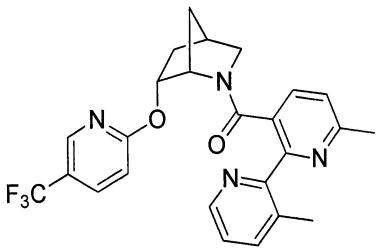
Ví dụ 333: [2,2'-bipyridin]-3-yl((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



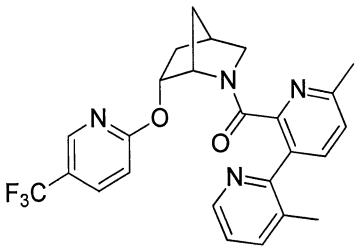
Ví dụ 334: Hợp chất (3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



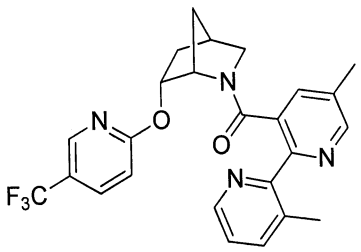
Ví dụ 335: Hợp chất (3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



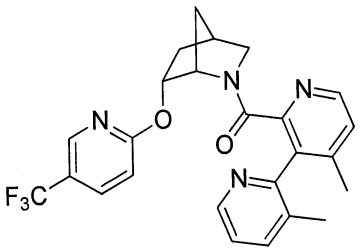
Ví dụ 336: Hợp chất (3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



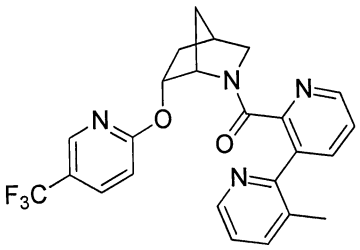
Ví dụ 337: Hợp chất (3',5-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



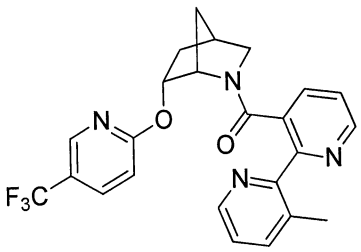
Ví dụ 338: Hợp chất (3,4'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



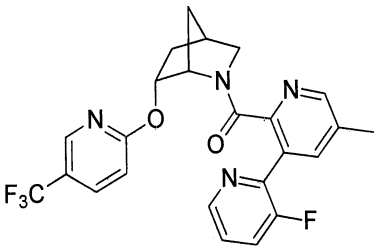
Ví dụ 339: Hợp chất (3-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



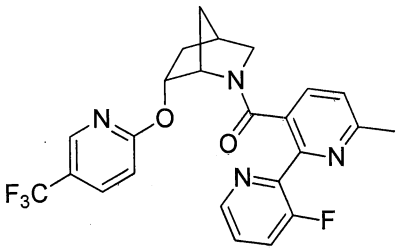
Ví dụ 340: Hợp chất (3'-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



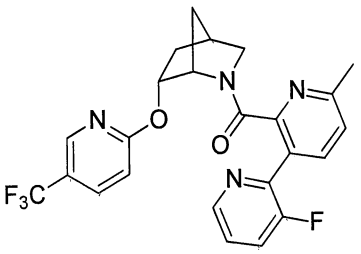
Ví dụ 341: Hợp chất (3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



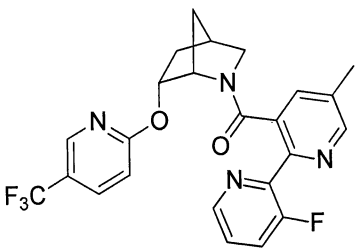
Ví dụ 342: Hợp chất (3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



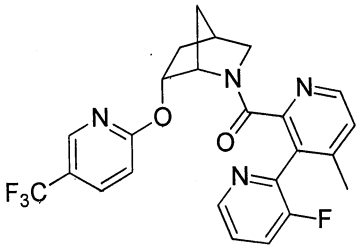
Ví dụ 343: Hợp chất (3-flo-6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



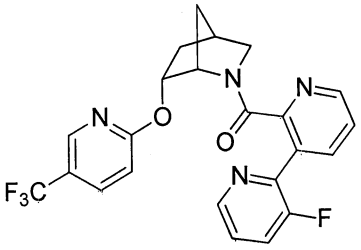
Ví dụ 344: Hợp chất (3'-flo-5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



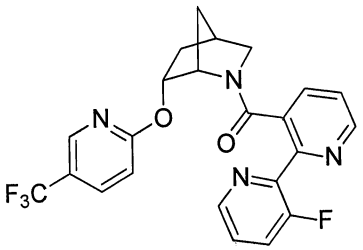
Ví dụ 345: Hợp chất (3-flo-4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



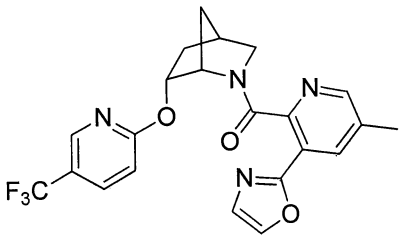
Ví dụ 346: Hợp chất (3-flo-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



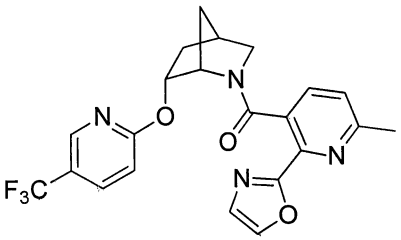
Ví dụ 347: Hợp chất (3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



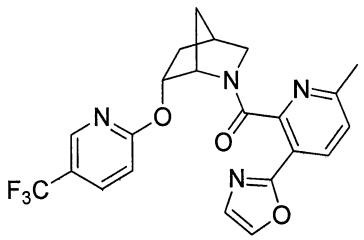
Ví dụ 348: Hợp chất (5-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



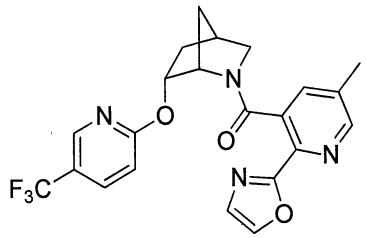
Ví dụ 349: Hợp chất (6-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



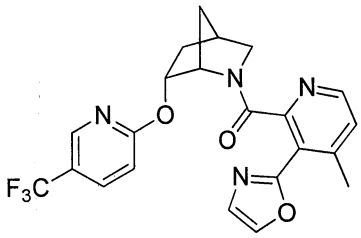
Ví dụ 350: Hợp chất (6-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



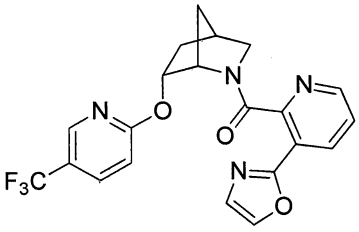
Ví dụ 351: Hợp chất (5-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



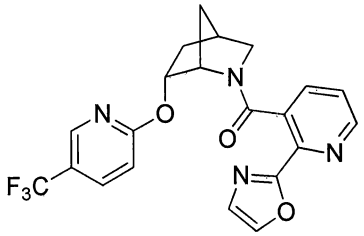
Ví dụ 352: Hợp chất (4-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



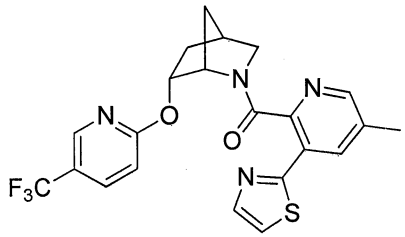
Ví dụ 353: Hợp chất (3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



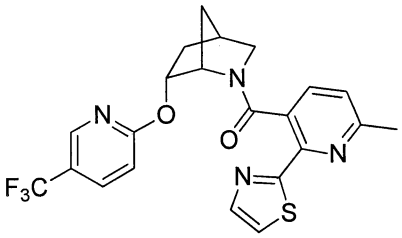
Ví dụ 354: Hợp chất (2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



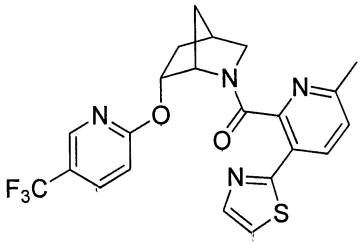
Ví dụ 355: Hợp chất (5-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



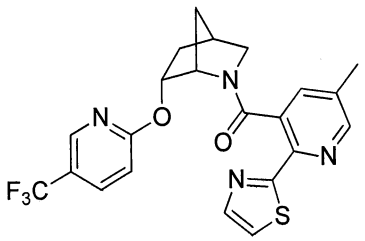
Ví dụ 356: Hợp chất (6-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



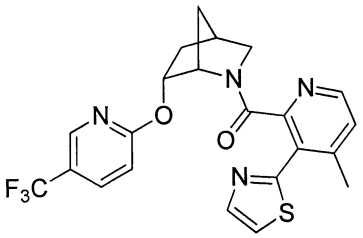
Ví dụ 357: Hợp chất (6-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



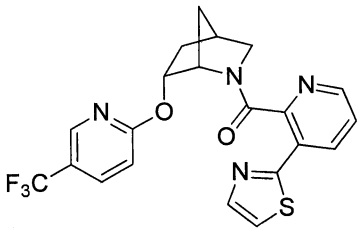
Ví dụ 358: Hợp chất (5-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



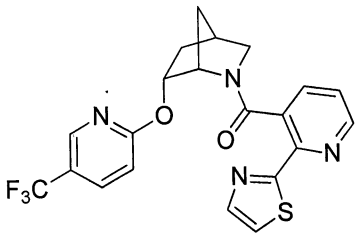
Ví dụ 359: Hợp chất (4-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



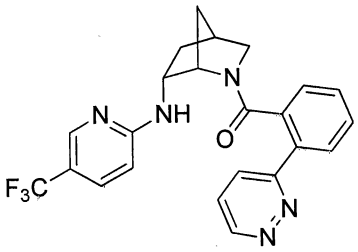
Ví dụ 360: Hợp chất (3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



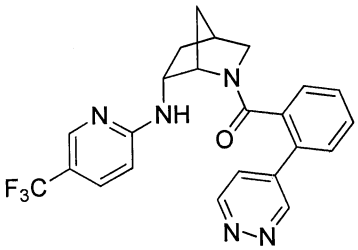
Ví dụ 361: Hợp chất (2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



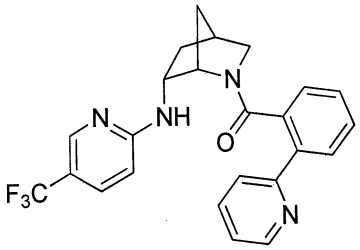
Ví dụ 362: Hợp chất (2-(pyridazin-3-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



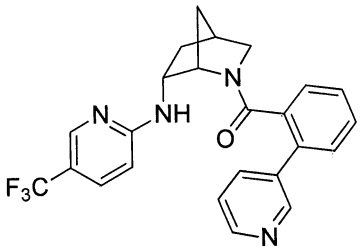
Ví dụ 363: Hợp chất (2-(pyridazin-4-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



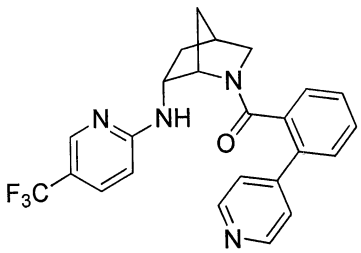
Ví dụ 364: Hợp chất (2-(pyridin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



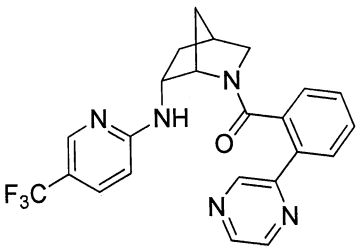
Ví dụ 365: Hợp chất (2-(pyridin-3-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



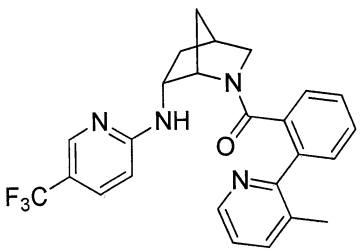
Ví dụ 366: Hợp chất (2-(pyridin-4-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



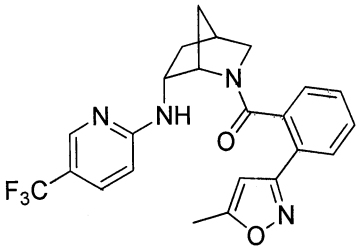
Ví dụ 367: Hợp chất (2-(pyrazin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



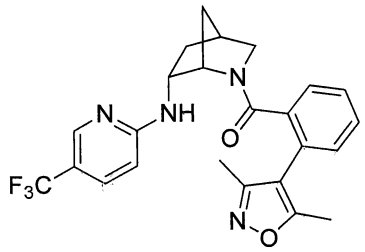
Ví dụ 368: Hợp chất (2-(3-metylpyridin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



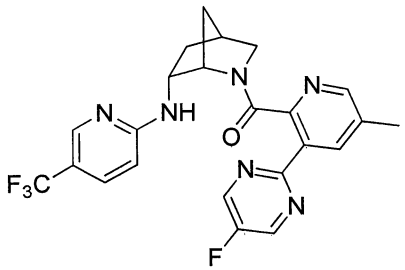
Ví dụ 369: Hợp chất (2-(5-metylisoxazol-3-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



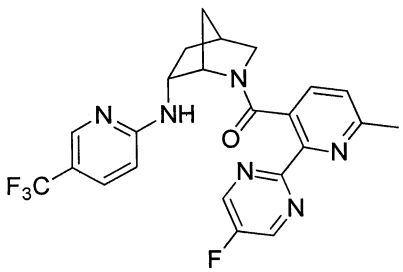
Ví dụ 370: Hợp chất (2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



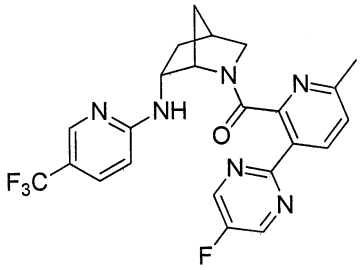
Ví dụ 371: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



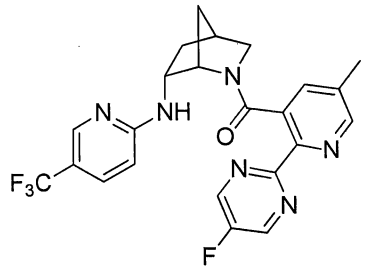
Ví dụ 372: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



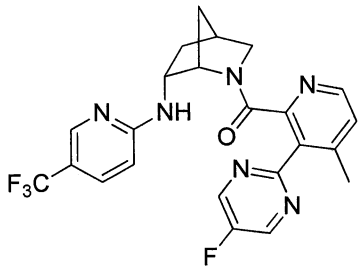
Ví dụ 373: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



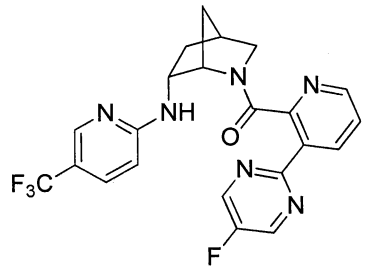
Ví dụ 374: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



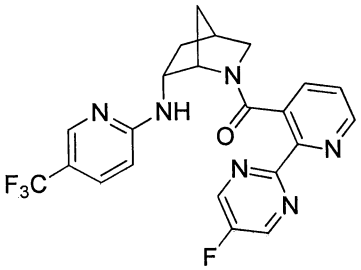
Ví dụ 375: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



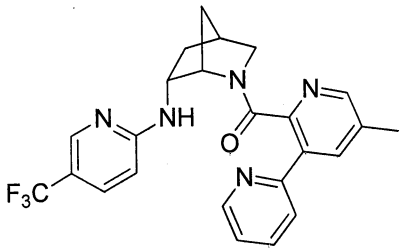
Ví dụ 376: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



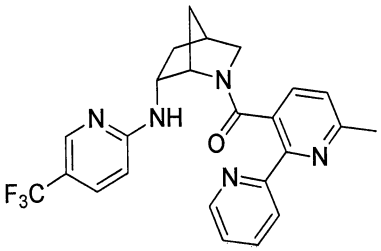
Ví dụ 377: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



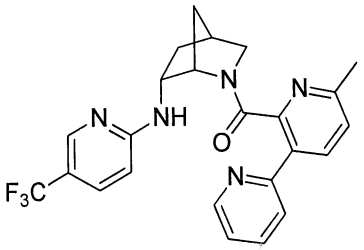
Ví dụ 378: Hợp chất (5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



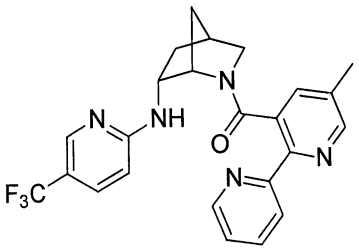
Ví dụ 379: Hợp chất (6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



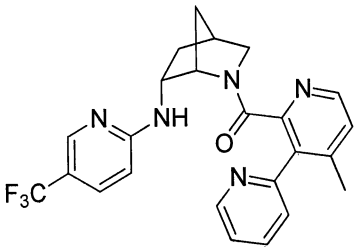
Ví dụ 380: Hợp chất (6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



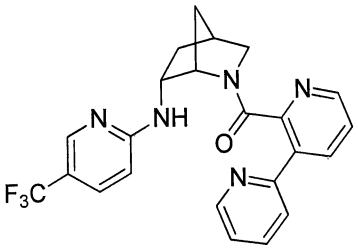
Ví dụ 381: Hợp chất (5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



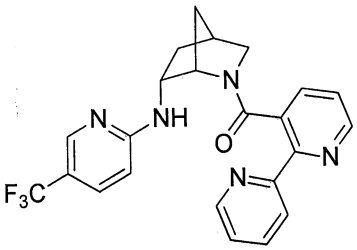
Ví dụ 382: Hợp chất (4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



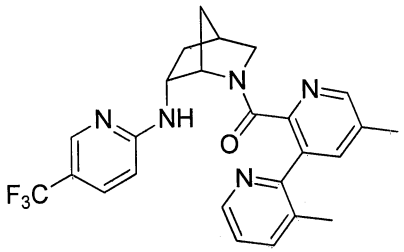
Ví dụ 383: [2,3'-bipyridin]-2'-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



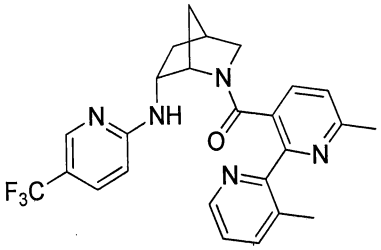
Ví dụ 384: [2,2'-bipyridin]-3-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



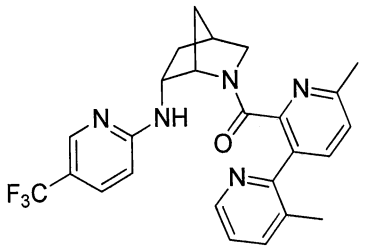
Ví dụ 385: Hợp chất (3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



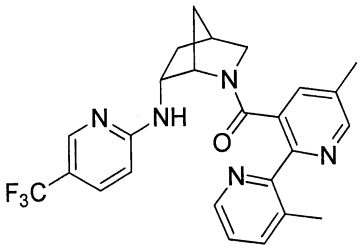
Ví dụ 386: Hợp chất (3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



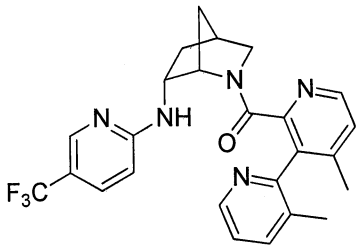
Ví dụ 387: Hợp chất (3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



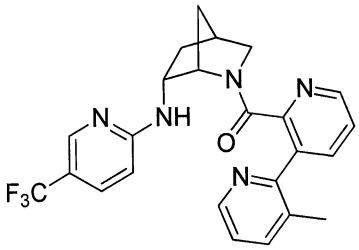
Ví dụ 388: Hợp chất (3',5-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



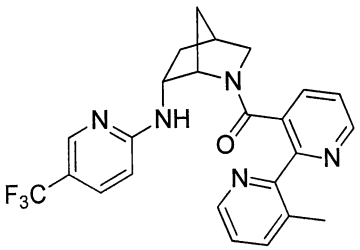
Ví dụ 389: Hợp chất (3,4'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



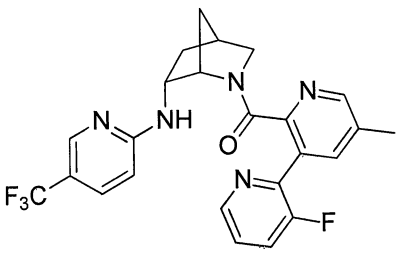
Ví dụ 390: Hợp chất (3-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



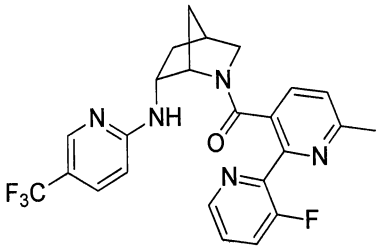
Ví dụ 391: Hợp chất (3'-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



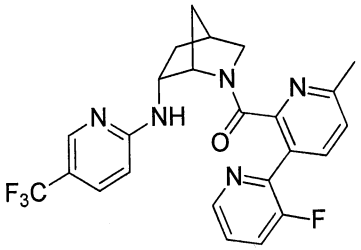
Ví dụ 392: Hợp chất (3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



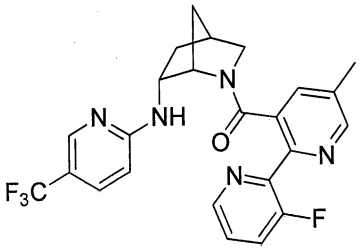
Ví dụ 393: Hợp chất (3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



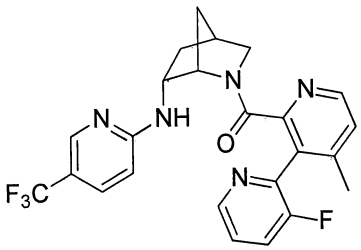
Ví dụ 394: Hợp chất (3-flo-6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



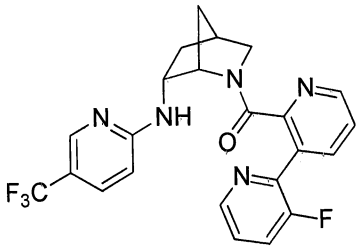
Ví dụ 395: Hợp chất (3'-flo-5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



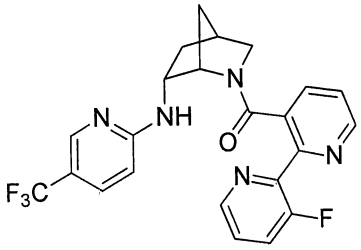
Ví dụ 396: Hợp chất (3-flo-4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



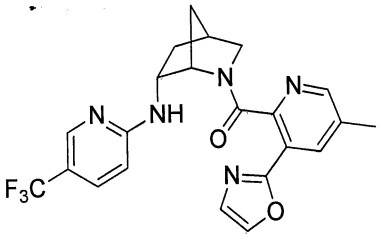
Ví dụ 397: Hợp chất (3-flo-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



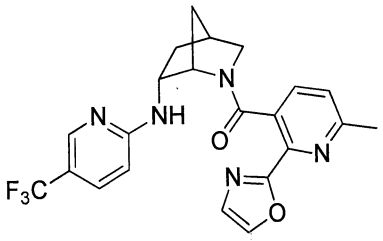
Ví dụ 398: Hợp chất (3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



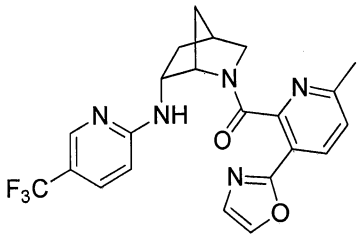
Ví dụ 399: Hợp chất (5-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



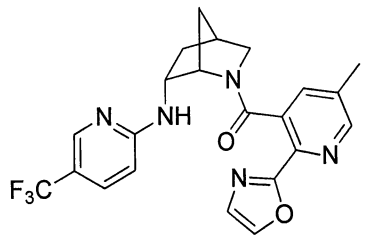
Ví dụ 400: Hợp chất (6-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



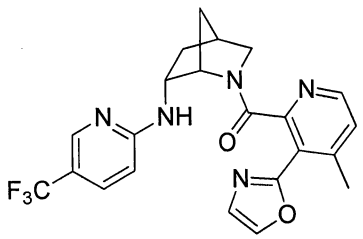
Ví dụ 401: Hợp chất (6-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



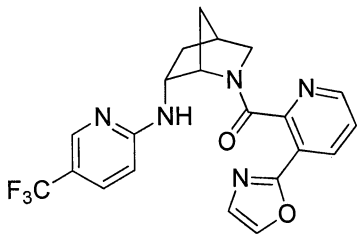
Ví dụ 402: Hợp chất (5-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



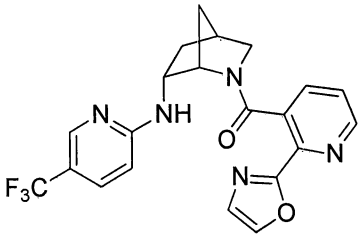
Ví dụ 403: Hợp chất (4-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



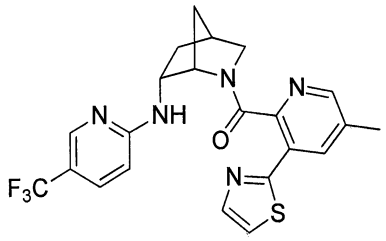
Ví dụ 404: Hợp chất (3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



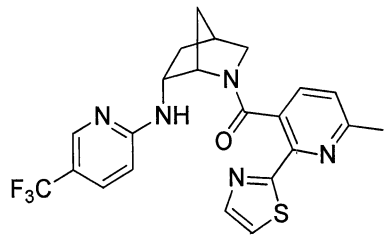
Ví dụ 405: Hợp chất (2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



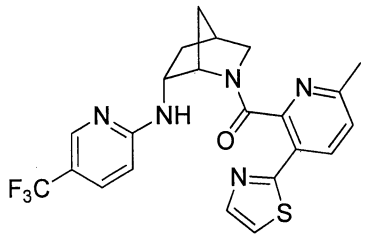
Ví dụ 406: Hợp chất (5-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



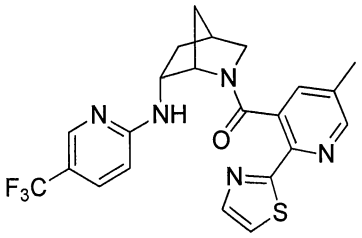
Ví dụ 407: Hợp chất (6-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



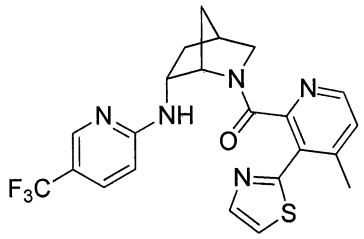
Ví dụ 408: Hợp chất (6-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



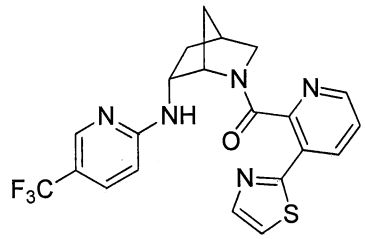
Ví dụ 409: Hợp chất (5-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



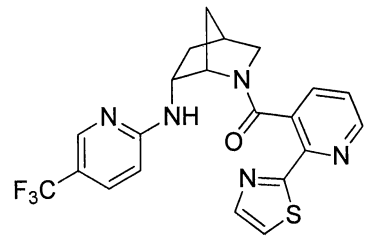
Ví dụ 410: Hợp chất (4-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



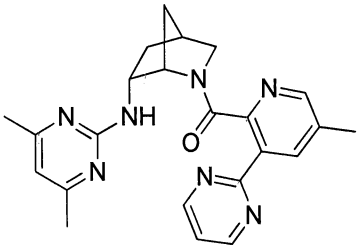
Ví dụ 411: Hợp chất (3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



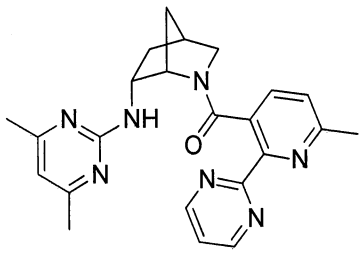
Ví dụ 412: Hợp chất (2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



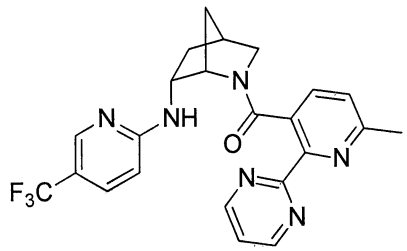
Ví dụ 413: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



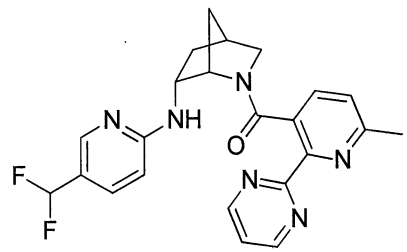
Ví dụ 414: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



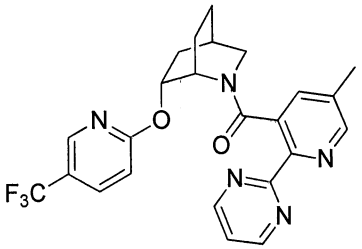
Ví dụ 415: Hợp chất (6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



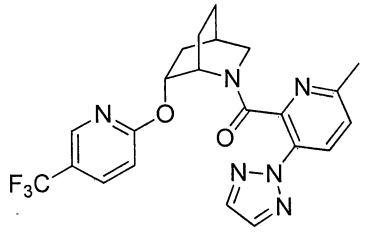
Ví dụ 416: Hợp chất ((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



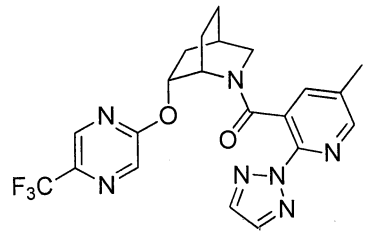
Ví dụ 417: Hợp chất (5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



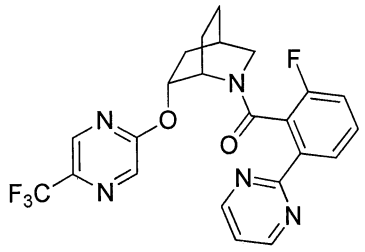
Ví dụ 418: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Ví dụ 419: Hợp chất (5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



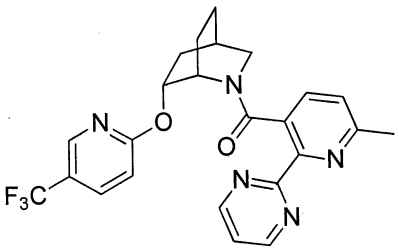
Ví dụ 420: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



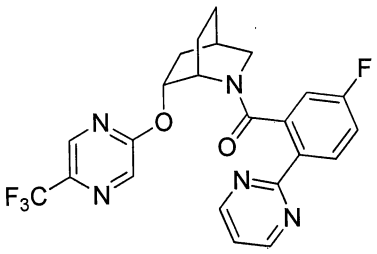
Hợp chất này được điều chế tương tự như nêu trong ví dụ 77, thay thế hợp chất trung gian A-40 bằng hợp chất trung gian A-6, MS (ESI): khối lượng theo tính toán cho $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$, 473,2; m/z theo thực nghiệm, 474,2 $[M+H]^+$. HPLC phân tích thu được trên Agilent 1100 Series bằng cách sử dụng cột XBridge C18 (5µm, 100 x 4,6mm), pha động là ACN 10-100% trong NH_4OH 20mM trong khoảng thời gian hơn 8 phút và sau

đó giữ ở ACN 100% trong khoảng thời gian 3 phút, ở tốc độ dòng là 1mL/phút (Nhiệt độ = 45°C). R_t = 6,79 phút (chất đồng phân quay quang chính) ở bước sóng 254nm.

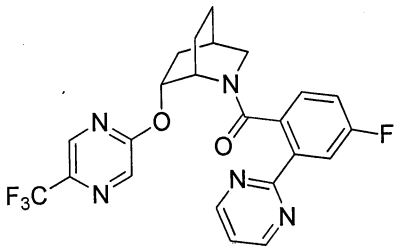
Ví dụ 421: Hợp chất (6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



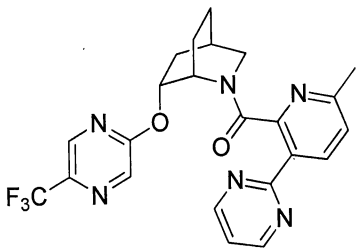
Ví dụ 422: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



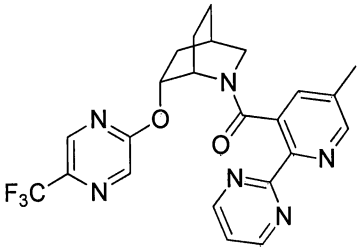
Ví dụ 423: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



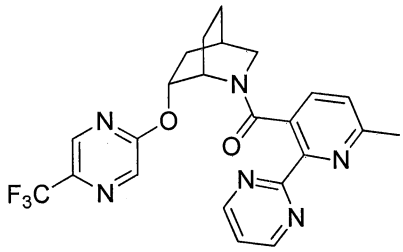
Ví dụ 424: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



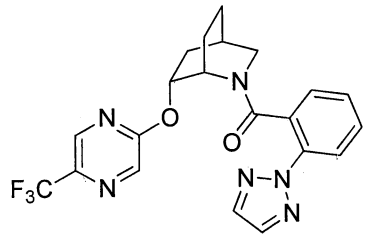
Ví dụ 425: Hợp chất (5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



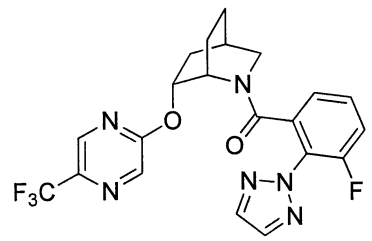
Ví dụ 426: Hợp chất (6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



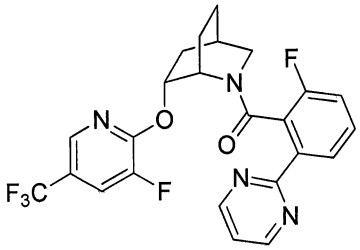
Ví dụ 427: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



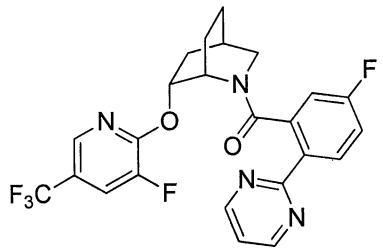
Ví dụ 428: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



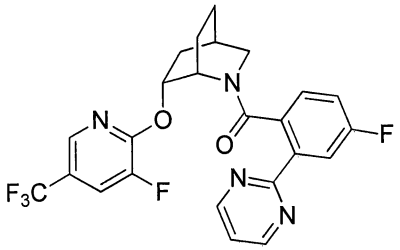
Ví dụ 429: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



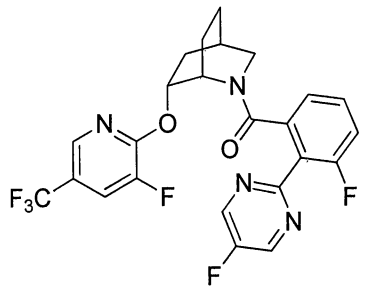
Ví dụ 430: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



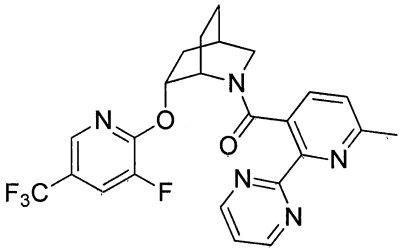
Ví dụ 431: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



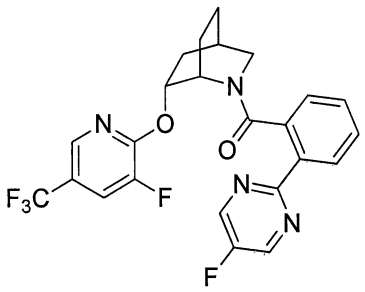
Ví dụ 432: Hợp chất (3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



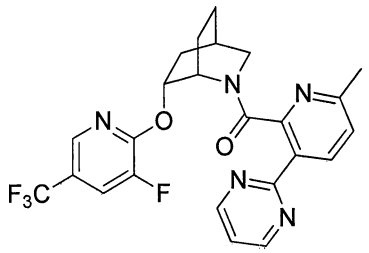
Ví dụ 433: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



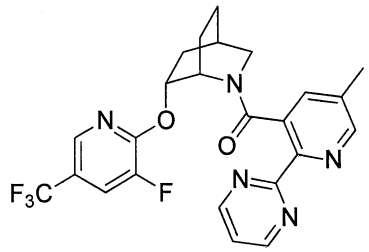
Ví dụ 434: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



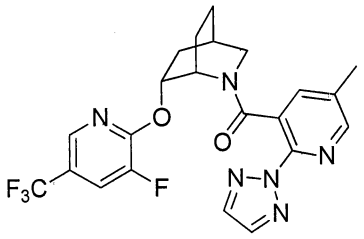
Ví dụ 435: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



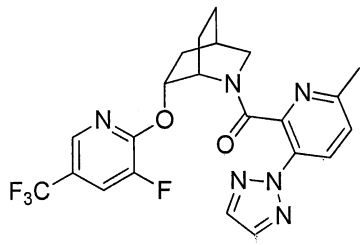
Ví dụ 436: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



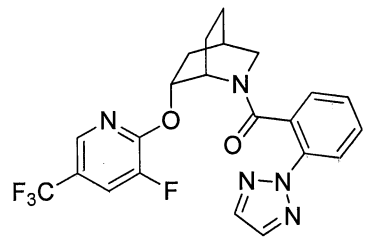
Ví dụ 437: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



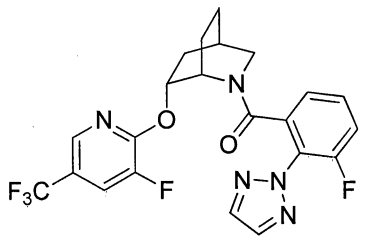
Ví dụ 438: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



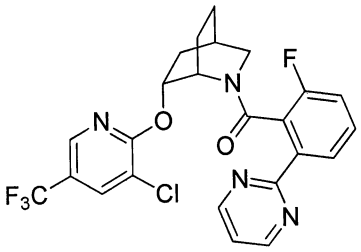
Ví dụ 439: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



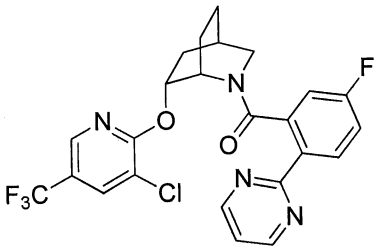
Ví dụ 440: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



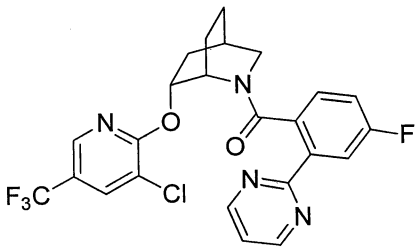
Ví dụ 441: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



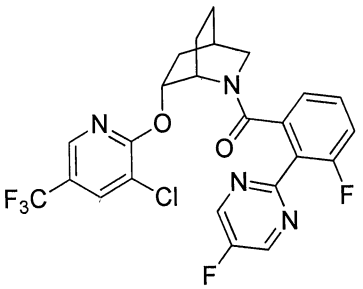
Ví dụ 442: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



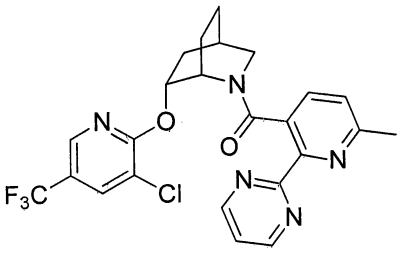
Ví dụ 443: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



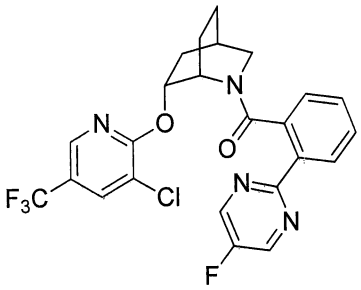
Ví dụ 444: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



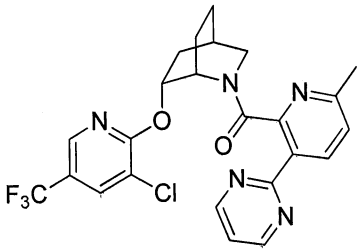
Ví dụ 445: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



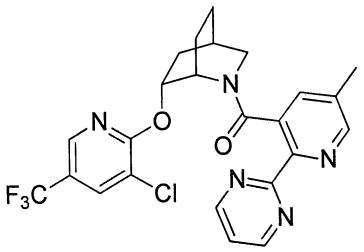
Ví dụ 446: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



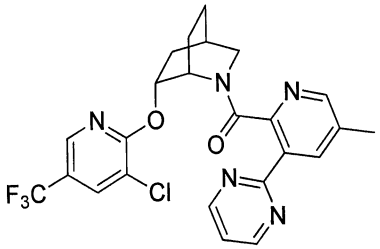
Ví dụ 447: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



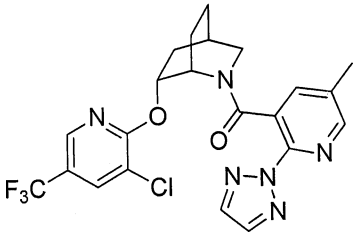
Ví dụ 448: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



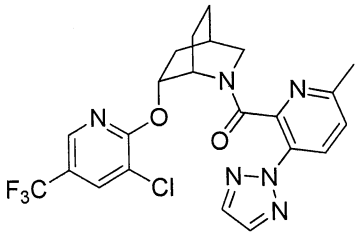
Ví dụ 449: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



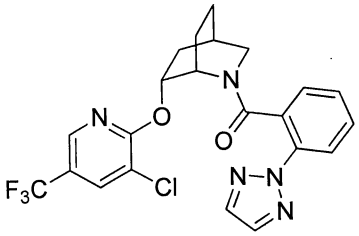
Ví dụ 450: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



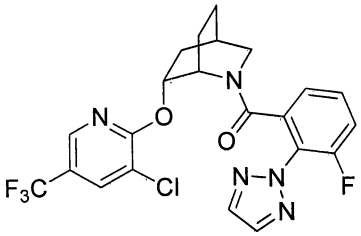
Ví dụ 451: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



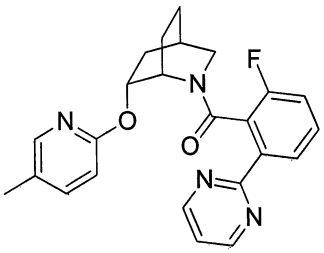
Ví dụ 452: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



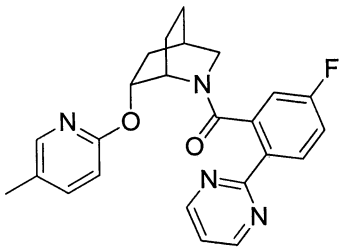
Ví dụ 453: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



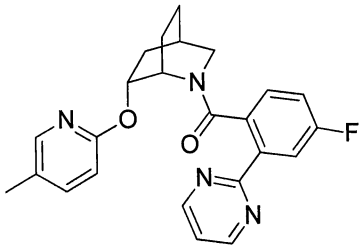
Ví dụ 454: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



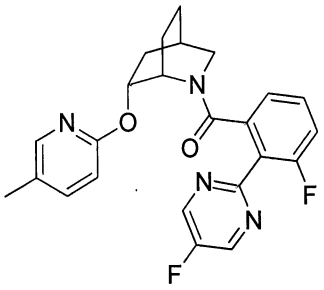
Ví dụ 455: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



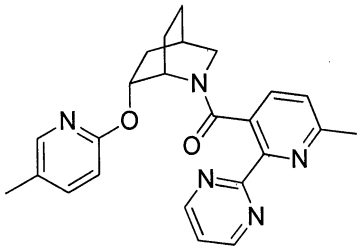
Ví dụ 456: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



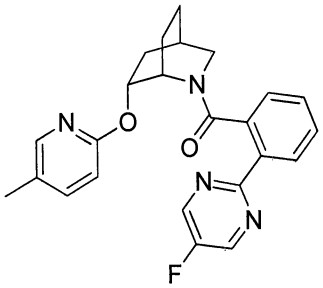
Ví dụ 457: Hợp chất (3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



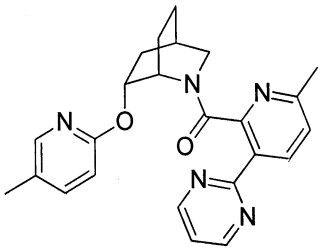
Ví dụ 458: Hợp chất (6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



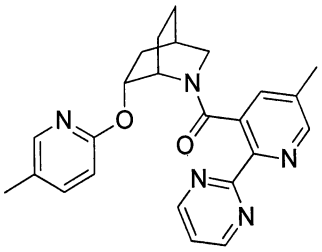
Ví dụ 459: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



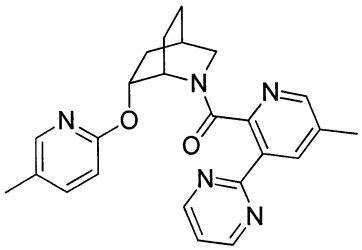
Ví dụ 460: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



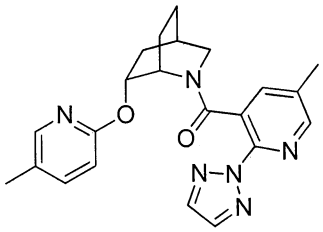
Ví dụ 461: Hợp chất (5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



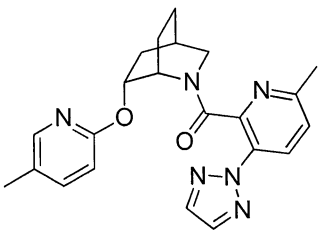
Ví dụ 462: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



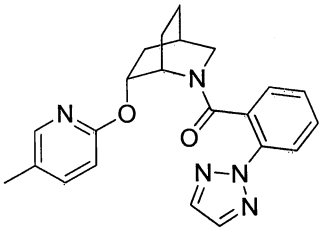
Ví dụ 463: Hợp chất (5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



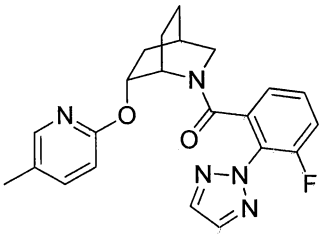
Ví dụ 464: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



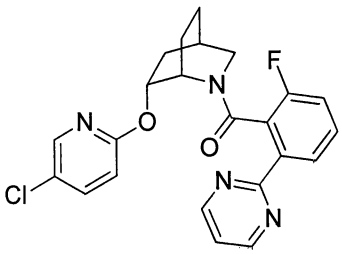
Ví dụ 465: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



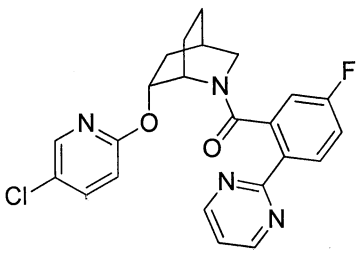
Ví dụ 466: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



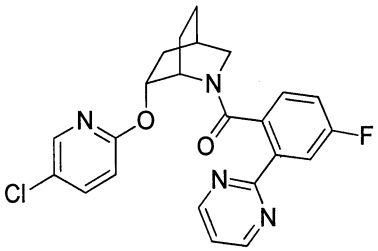
Ví dụ 467: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



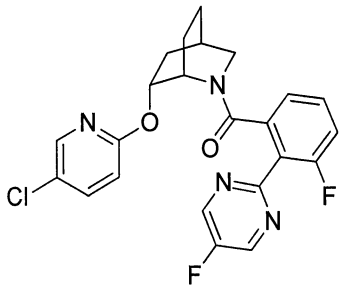
Ví dụ 468: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



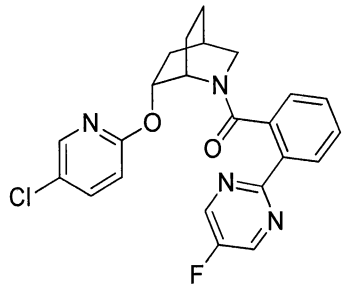
Ví dụ 469: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



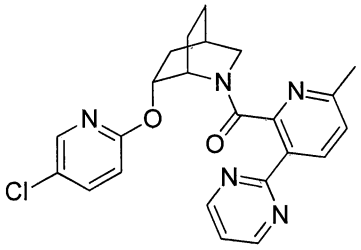
Ví dụ 470: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



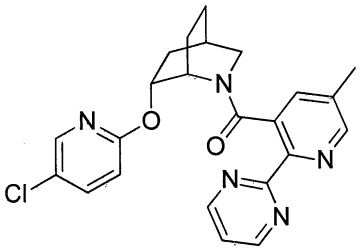
Ví dụ 471: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



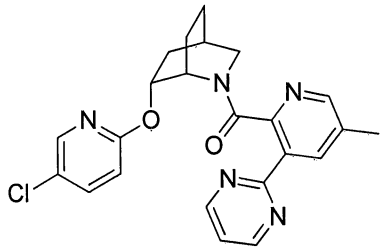
Ví dụ 472: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



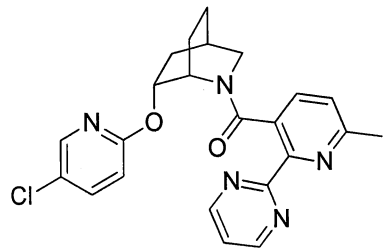
Ví dụ 473: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



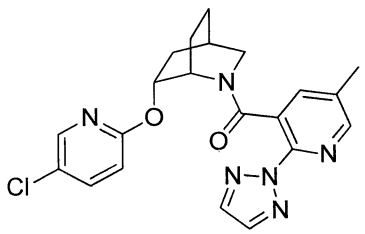
Ví dụ 474: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



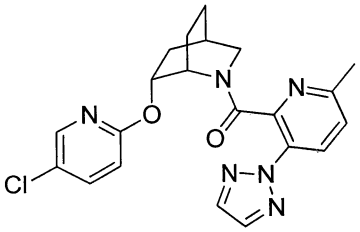
Ví dụ 475: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



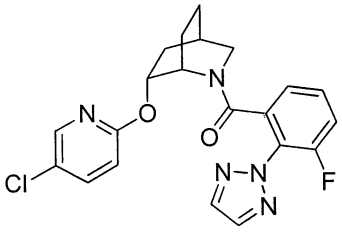
Ví dụ 476: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



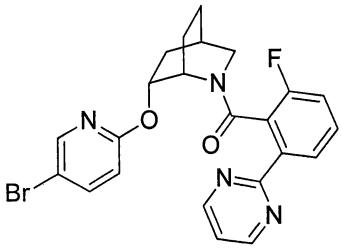
Ví dụ 477: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



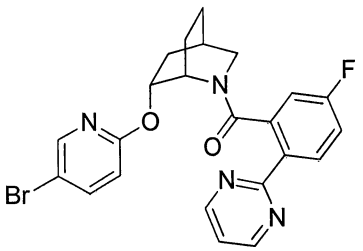
Ví dụ 478: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



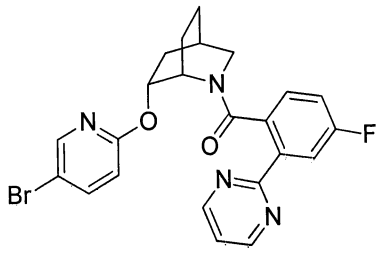
Ví dụ 479: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



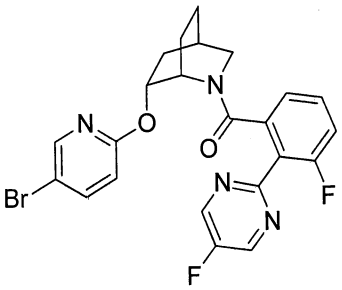
Ví dụ 480: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



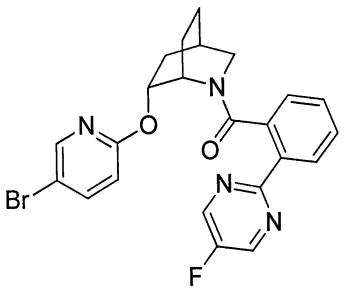
Ví dụ 481: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



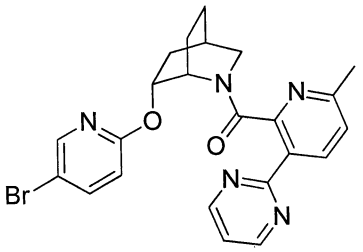
Ví dụ 482: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



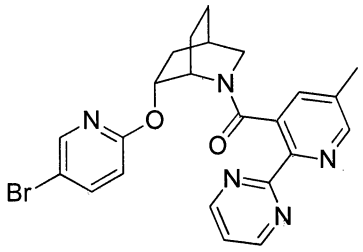
Ví dụ 483: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



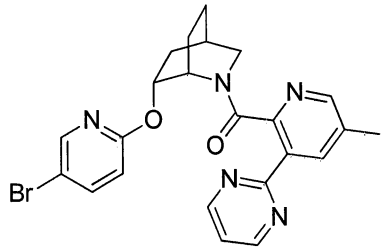
Ví dụ 484: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



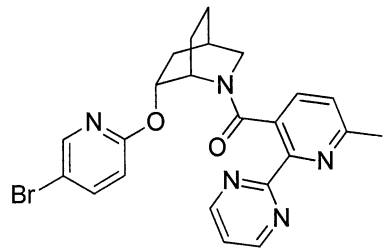
Ví dụ 485: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



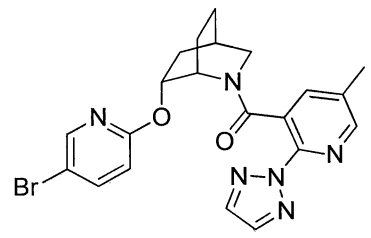
Ví dụ 486: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



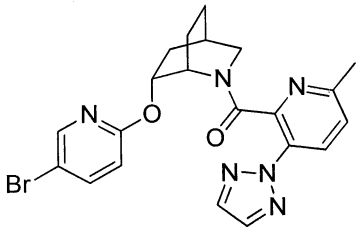
Ví dụ 487: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



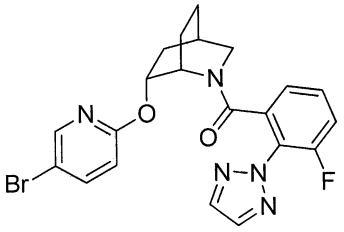
Ví dụ 488: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



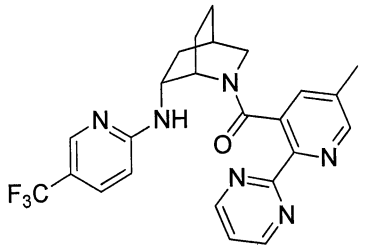
Ví dụ 489: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



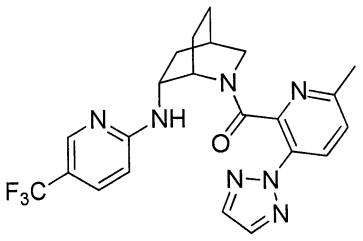
Ví dụ 490: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



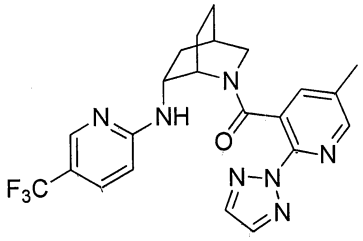
Ví dụ 491: Hợp chất (5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



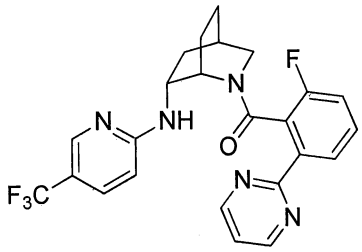
Ví dụ 492: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



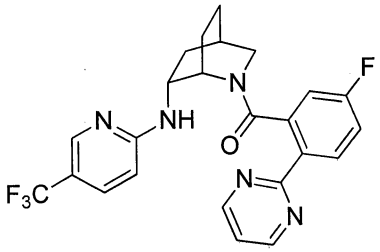
Ví dụ 493: Hợp chất (5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



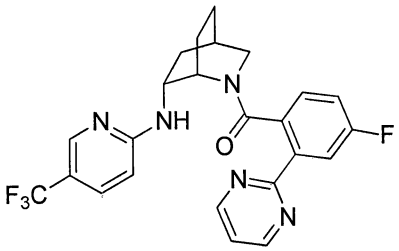
Ví dụ 494: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



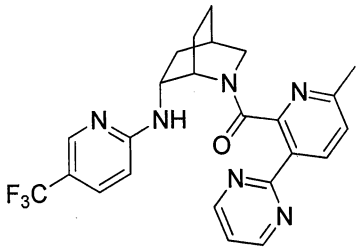
Ví dụ 495: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



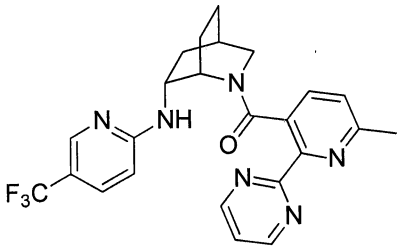
Ví dụ 496: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



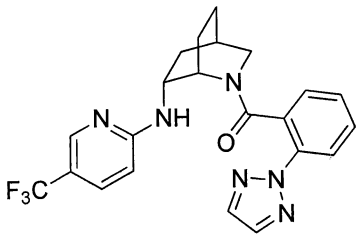
Ví dụ 497: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



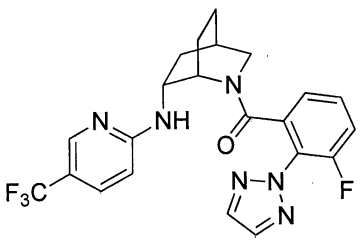
Ví dụ 498: Hợp chất (6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



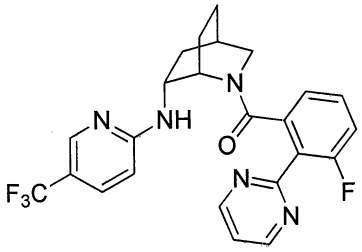
Ví dụ 499: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



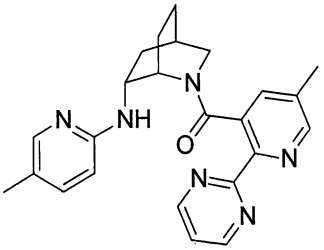
Ví dụ 500: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



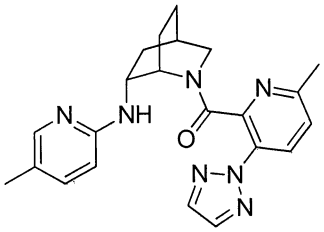
Ví dụ 501: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



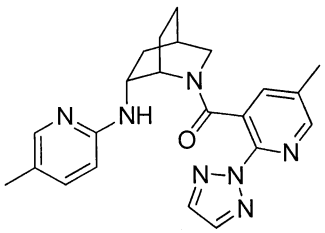
Ví dụ 502: Hợp chất (5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



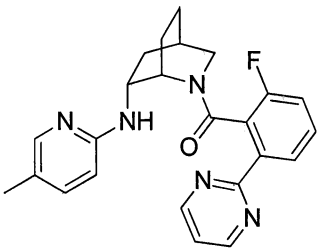
Ví dụ 503: Hợp chất (6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



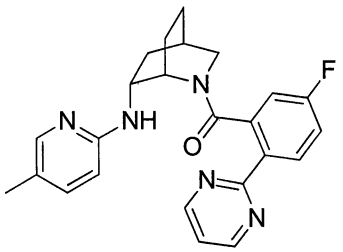
Ví dụ 504: Hợp chất (5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



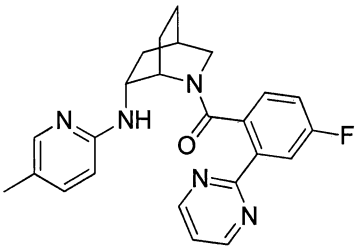
Ví dụ 505: Hợp chất (2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



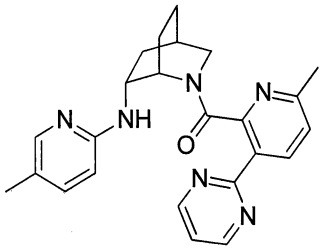
Ví dụ 506: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



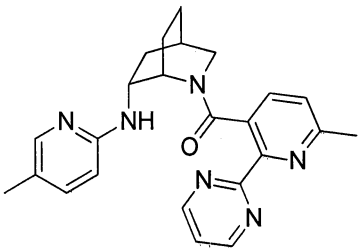
Ví dụ 507: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



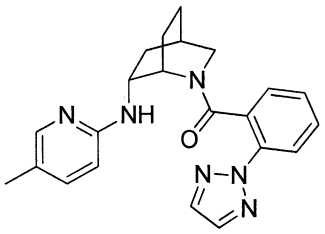
Ví dụ 508: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



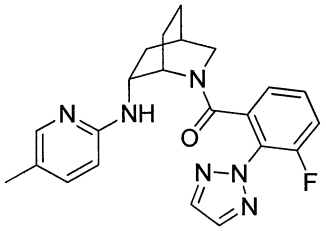
Ví dụ 509: Hợp chất (6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



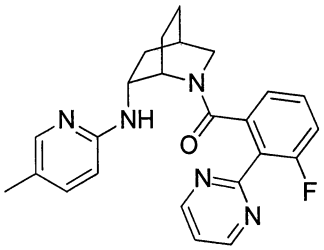
Ví dụ 510: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



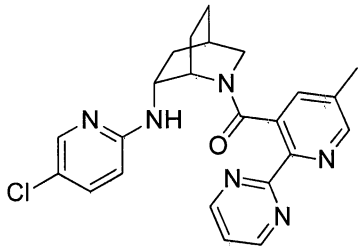
Ví dụ 511: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



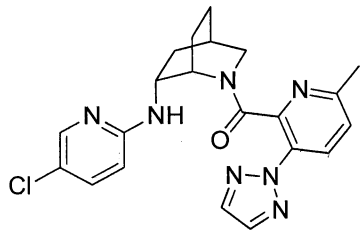
Ví dụ 512: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



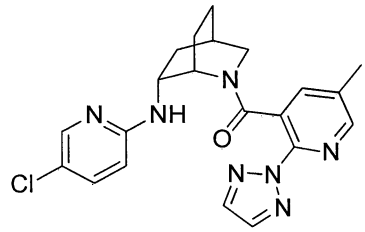
Ví dụ 513: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



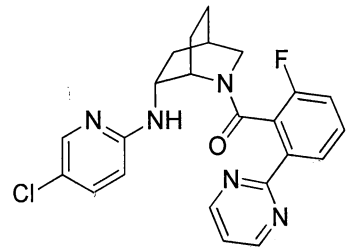
Ví dụ 514: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



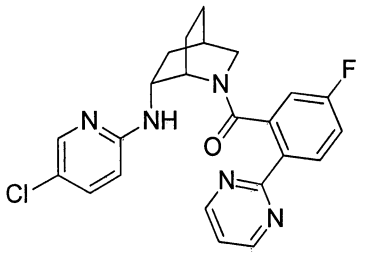
Ví dụ 515: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



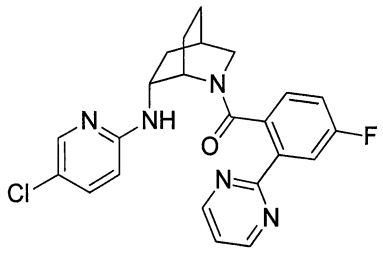
Ví dụ 516: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



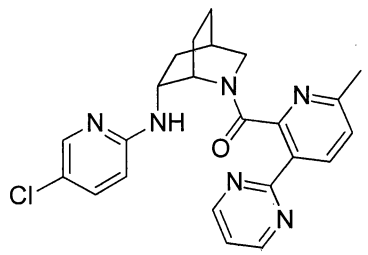
Ví dụ 517: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



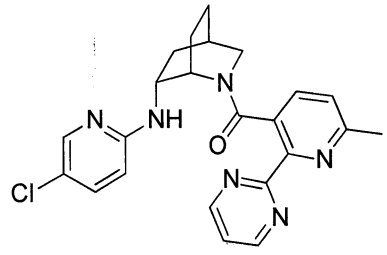
Ví dụ 518: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



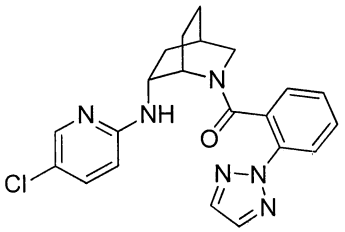
Ví dụ 519: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



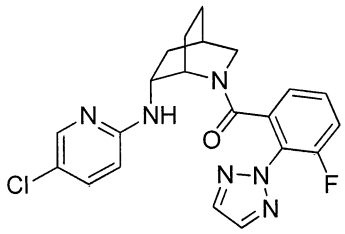
Ví dụ 520: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



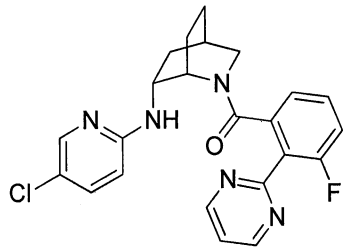
Ví dụ 521: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



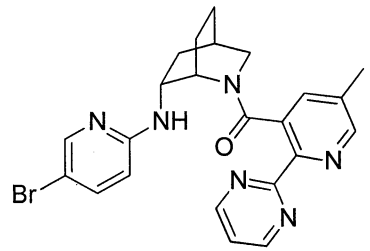
Ví dụ 522: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



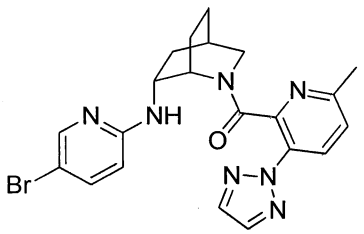
Ví dụ 523: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



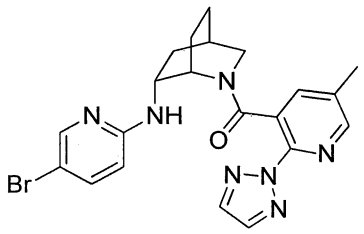
Ví dụ 524: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



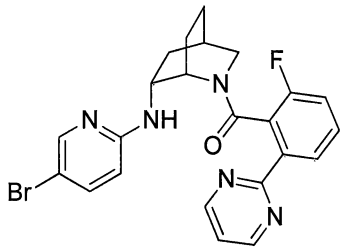
Ví dụ 525: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



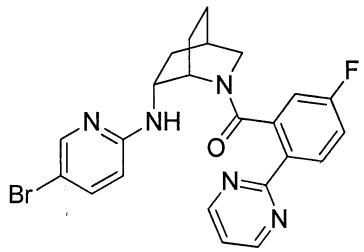
Ví dụ 526: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



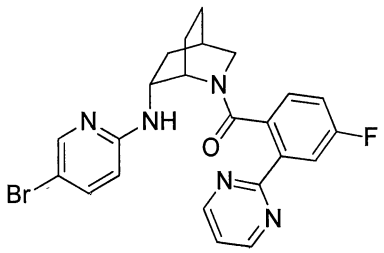
Ví dụ 527: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



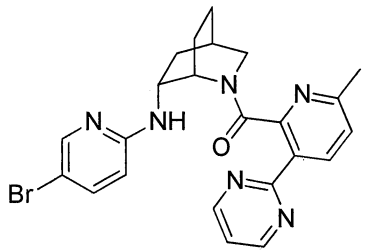
Ví dụ 528: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



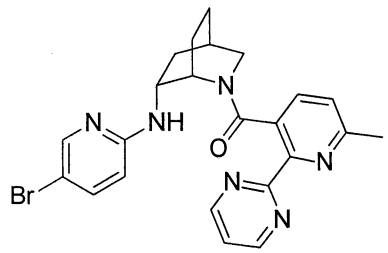
Ví dụ 529: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



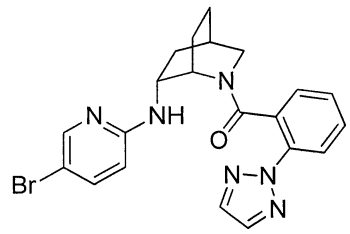
Ví dụ 530: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



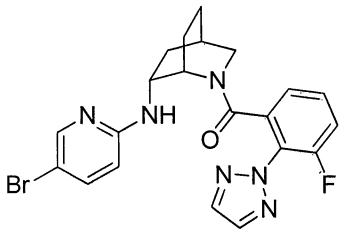
Ví dụ 531: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



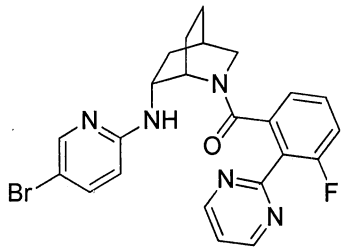
Ví dụ 532: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



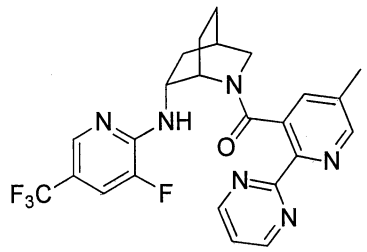
Ví dụ 533: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



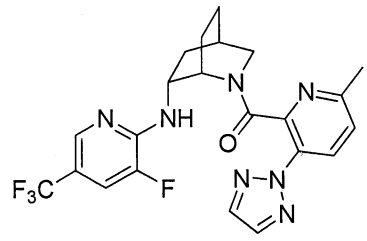
Ví dụ 534: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



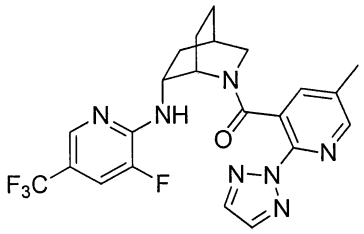
Ví dụ 535: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



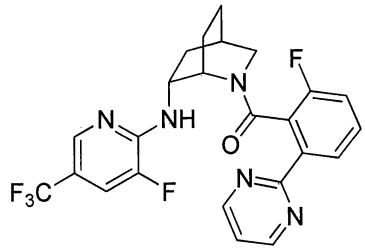
Ví dụ 536: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



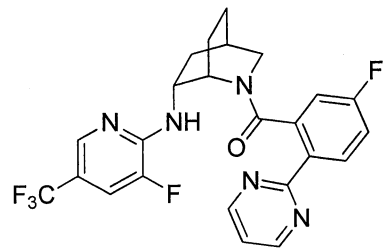
Ví dụ 537: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



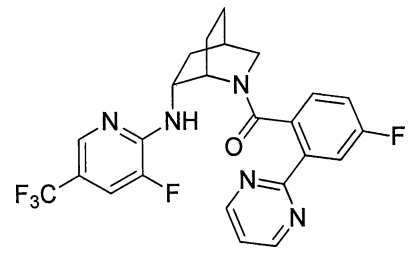
Ví dụ 538: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



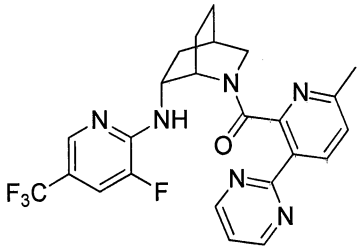
Ví dụ 539: Hợp chất (5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



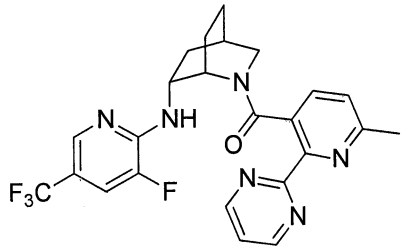
Ví dụ 540: Hợp chất (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



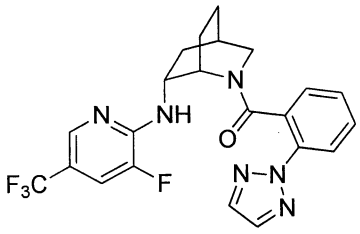
Ví dụ 541: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



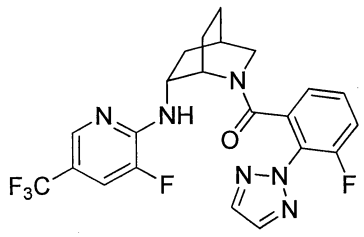
Ví dụ 542: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



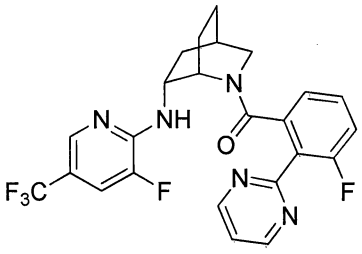
Ví dụ 543: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



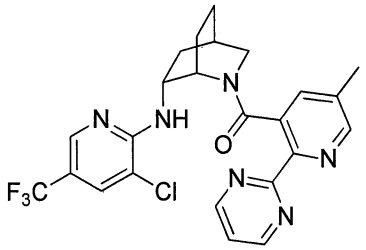
Ví dụ 544: Hợp chất (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



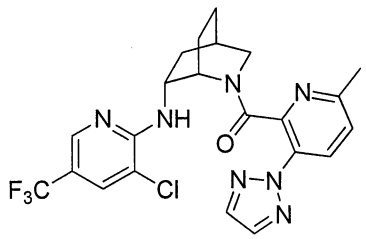
Ví dụ 545: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



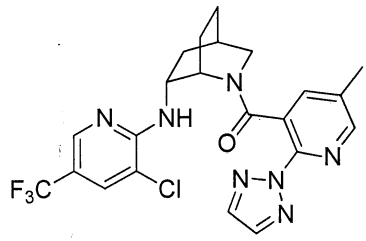
Ví dụ 546: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



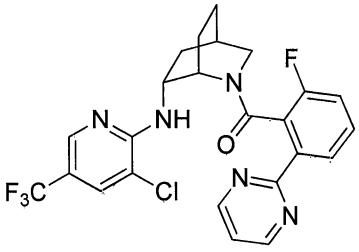
Ví dụ 547: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



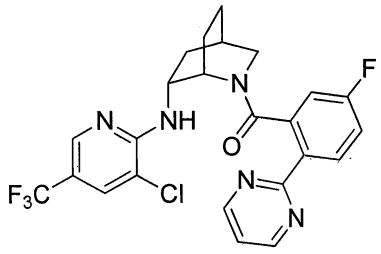
Ví dụ 548: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



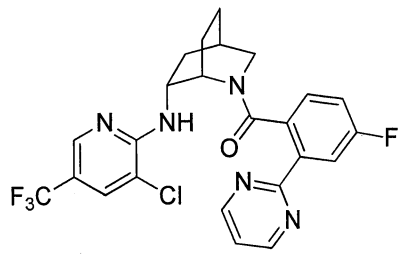
Ví dụ 549: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



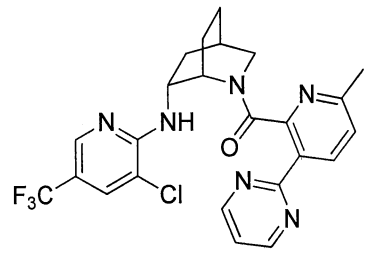
Ví dụ 550: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



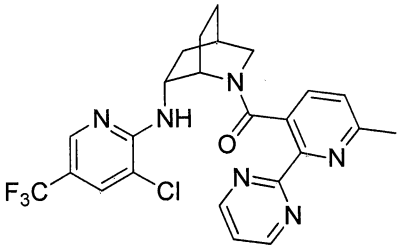
Ví dụ 551: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



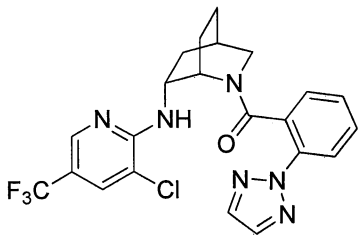
Ví dụ 552: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



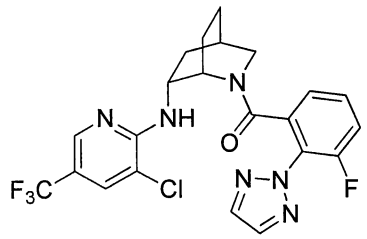
Ví dụ 553: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



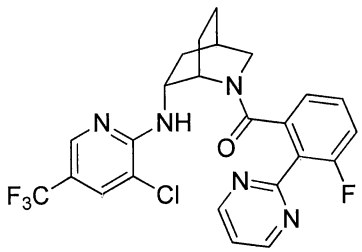
Ví dụ 554: Hợp chất (2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



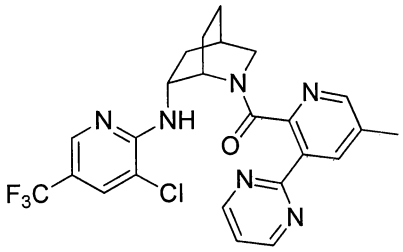
Ví dụ 555: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon.



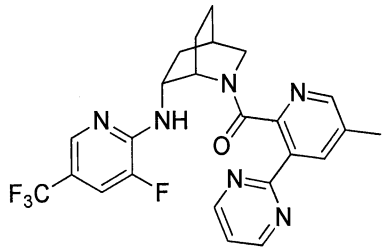
Ví dụ 556: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



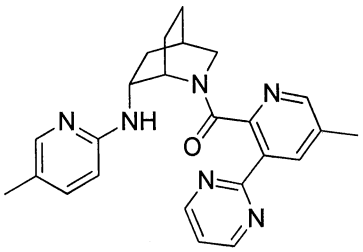
Ví dụ 557: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



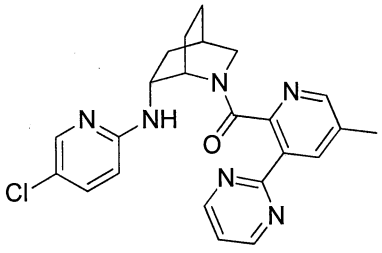
Ví dụ 558: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



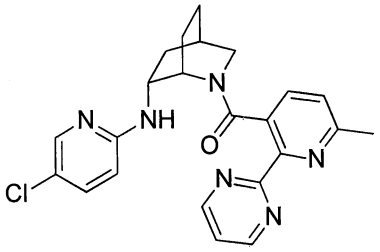
Ví dụ 559: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



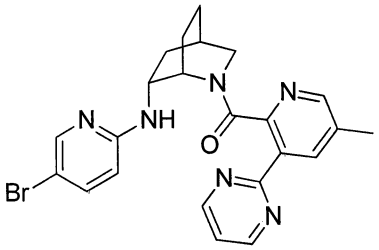
Ví dụ 560: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



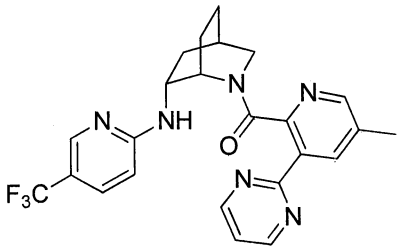
Ví dụ 561: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon.



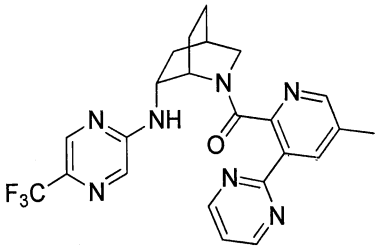
Ví dụ 562: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.



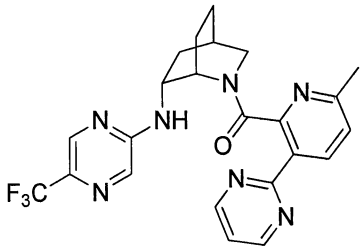
Ví dụ 563: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



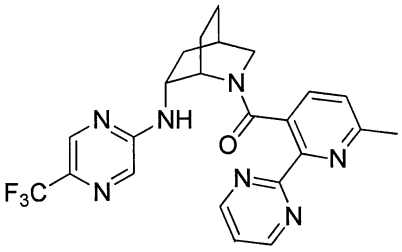
Ví dụ 564: Hợp chất (5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



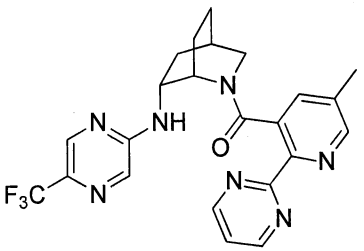
Ví dụ 565: Hợp chất (6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



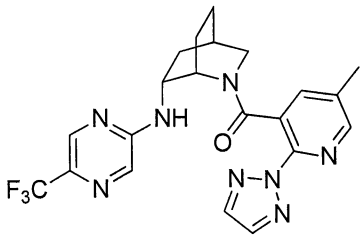
Ví dụ 566: Hợp chất (6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



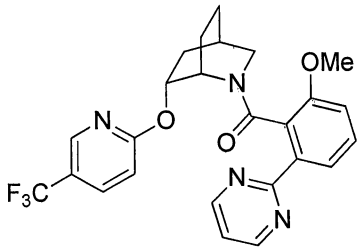
Ví dụ 567: Hợp chất (5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



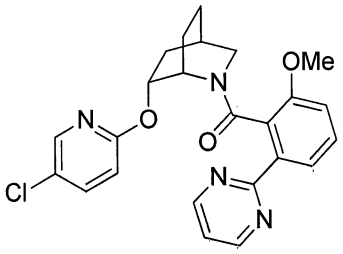
Ví dụ 568: Hợp chất (5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



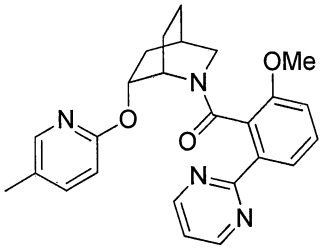
Ví dụ 569: Hợp chất (2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



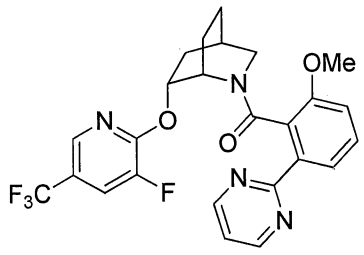
Ví dụ 570: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



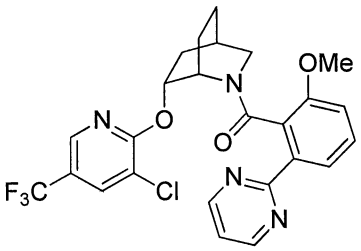
Ví dụ 571: Hợp chất (2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



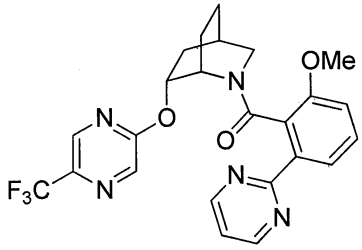
Ví dụ 572: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



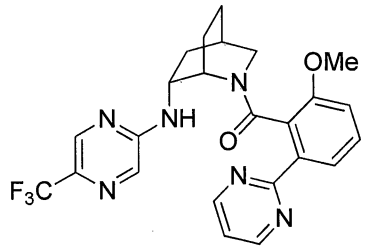
Ví dụ 573: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



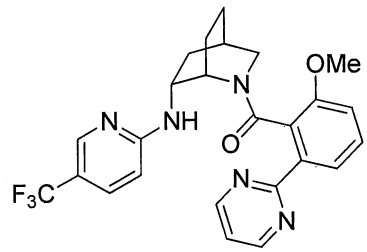
Ví dụ 574: Hợp chất (2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



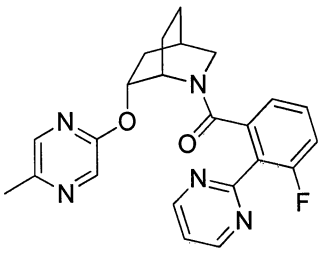
Ví dụ 575: Hợp chất (2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



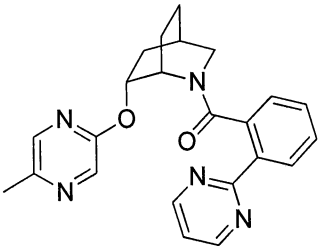
Ví dụ 576: Hợp chất (2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



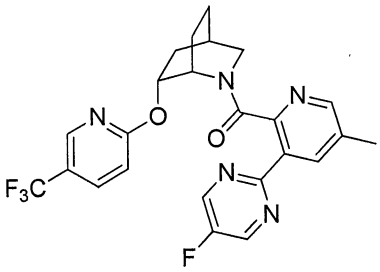
Ví dụ 577: Hợp chất (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



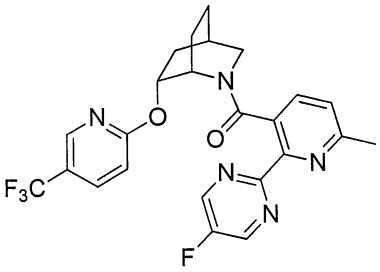
Ví dụ 578: Hợp chất ((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.



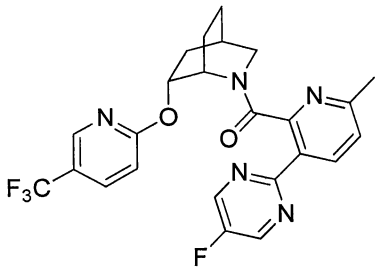
Ví dụ 579: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



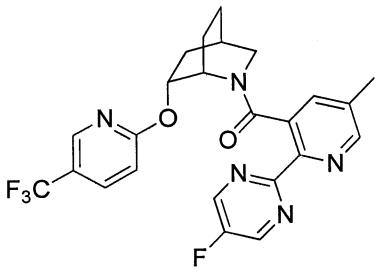
Ví dụ 580: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



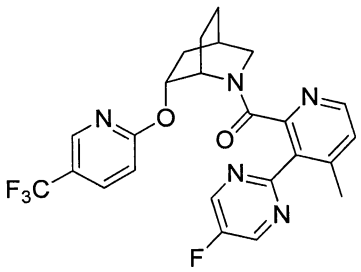
Ví dụ 581: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



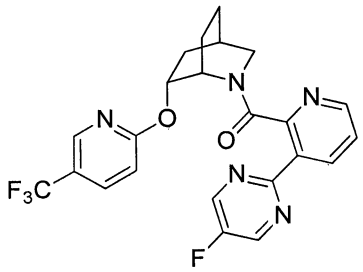
Ví dụ 582: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



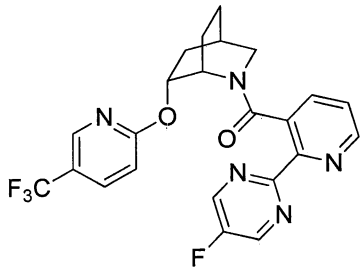
Ví dụ 583: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



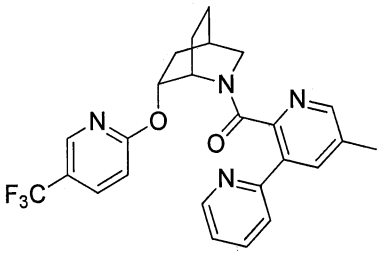
Ví dụ 584: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



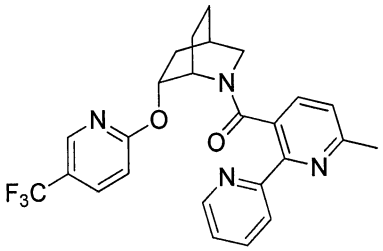
Ví dụ 585: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



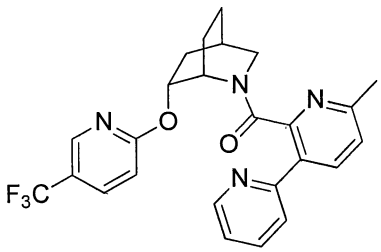
Ví dụ 586: Hợp chất (5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



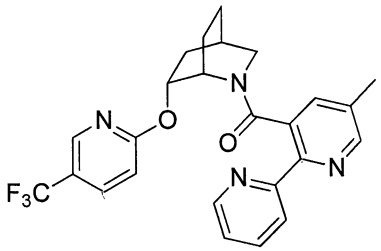
Ví dụ 587: Hợp chất (6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



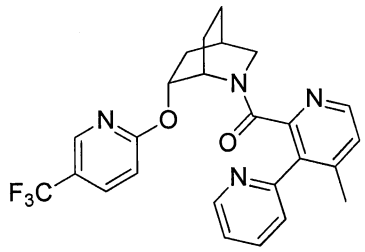
Ví dụ 588: Hợp chất (6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



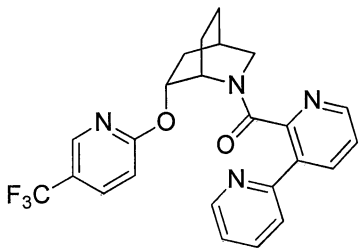
Ví dụ 589: Hợp chất (5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



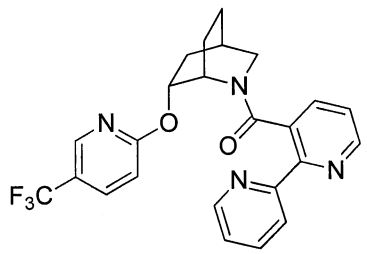
Ví dụ 590: Hợp chất (4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



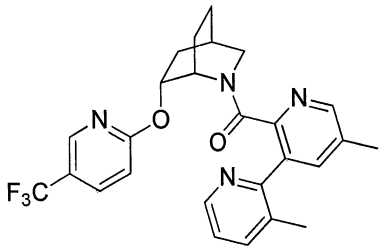
Ví dụ 591: Hợp chất [2,3'-bipyridin]-2'-yl((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



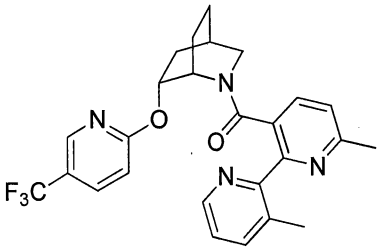
Ví dụ 592: Hợp chất [2,2'-bipyridin]-3-yl((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



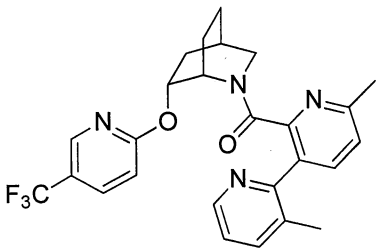
Ví dụ 593: Hợp chất (3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



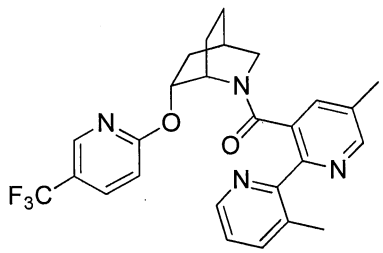
Ví dụ 594: Hợp chất (3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



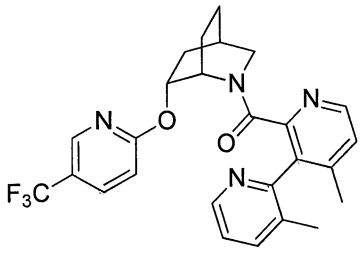
Ví dụ 595: Hợp chất (3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



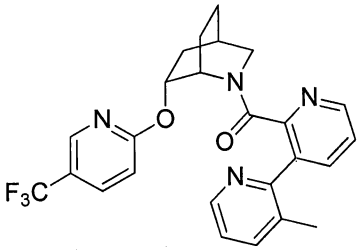
Ví dụ 596: Hợp chất (3',5-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



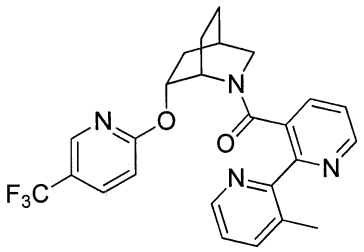
Ví dụ 597: Hợp chất (3,4'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



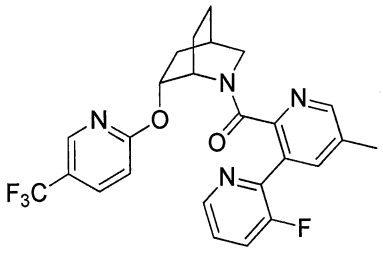
Ví dụ 598: Hợp chất (3-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



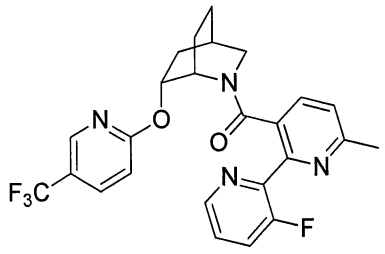
Ví dụ 599: Hợp chất (3'-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



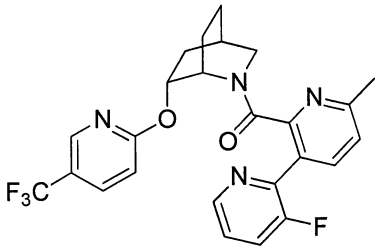
Ví dụ 600: Hợp chất (3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



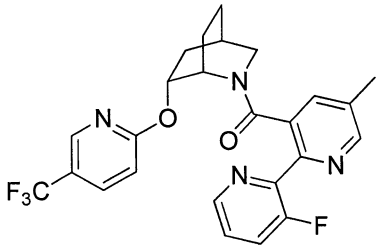
Ví dụ 601: Hợp chất (3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



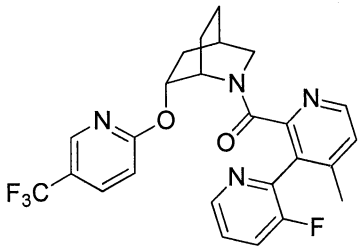
Ví dụ 602: Hợp chất (3-flo-6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



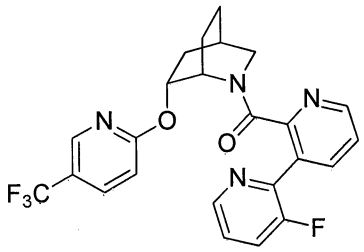
Ví dụ 603: Hợp chất (3'-flo-5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



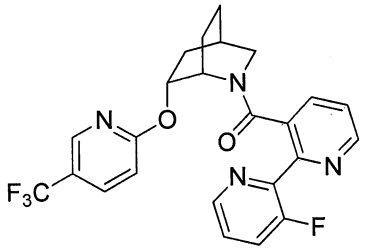
Ví dụ 604: Hợp chất (3-flo-4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



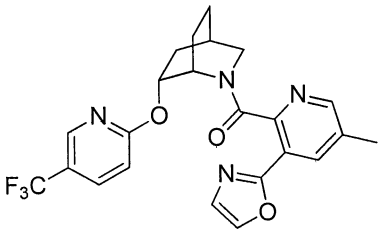
Ví dụ 605: Hợp chất (3-flo-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



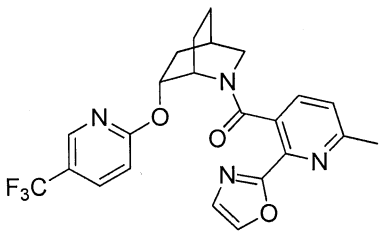
Ví dụ 606: Hợp chất (3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



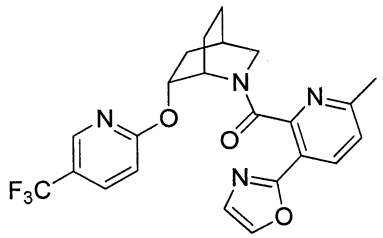
Ví dụ 607: Hợp chất (5-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



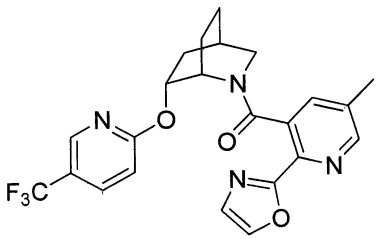
Ví dụ 608: Hợp chất (6-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



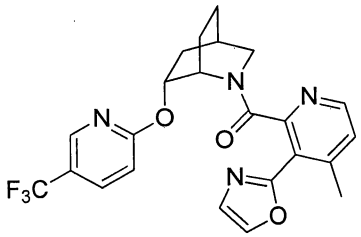
Ví dụ 609: Hợp chất (6-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



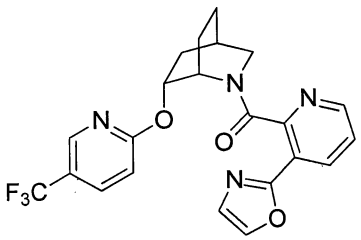
Ví dụ 610: Hợp chất (5-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



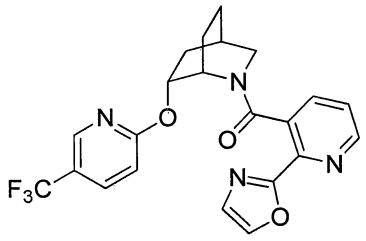
Ví dụ 611: Hợp chất (4-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



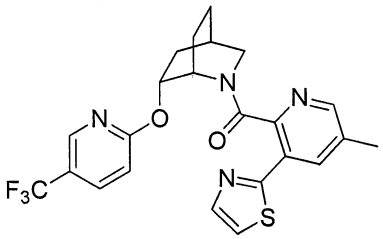
Ví dụ 612: Hợp chất 3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



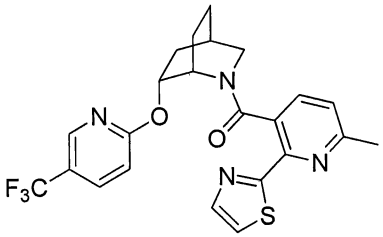
Ví dụ 613: Hợp chất (2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



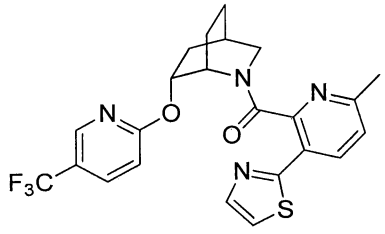
Ví dụ 614: Hợp chất 5-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



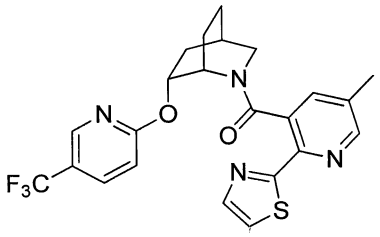
Ví dụ 615: Hợp chất (6-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



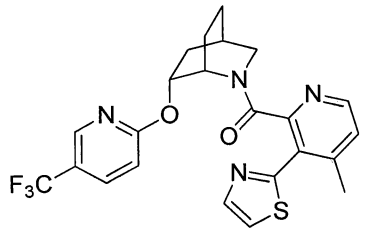
Ví dụ 616: Hợp chất (6-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



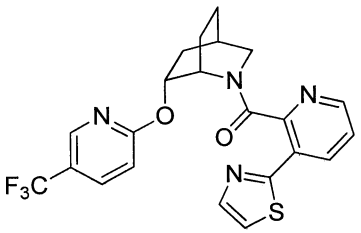
Ví dụ 617: Hợp chất (5-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



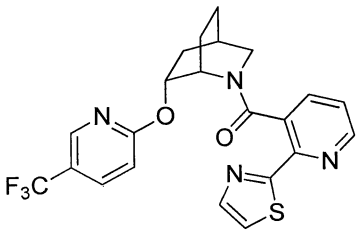
Ví dụ 618: Hợp chất (4-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



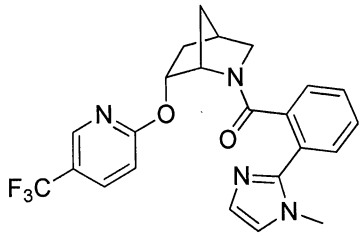
Ví dụ 619: Hợp chất (3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



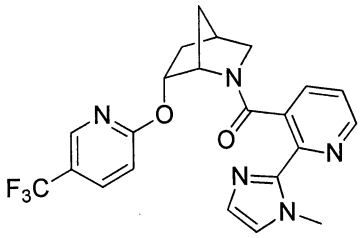
Ví dụ 620: Hợp chất (2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



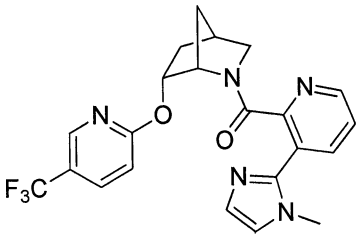
Ví dụ 621: Hợp chất (2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



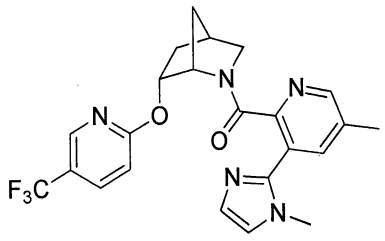
Ví dụ 622: Hợp chất (2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



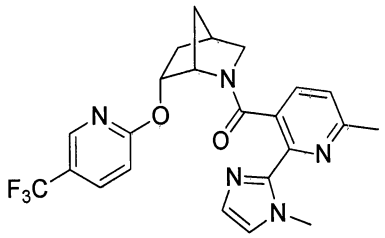
Ví dụ 623: Hợp chất (3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



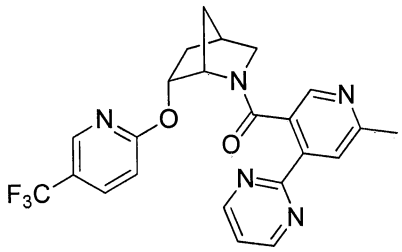
Ví dụ 624: Hợp chất (5-metyl-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



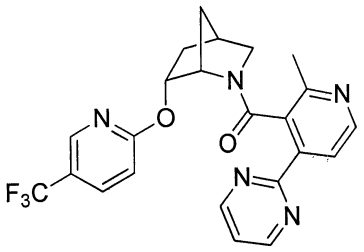
Ví dụ 625: Hợp chất (6-metyl-2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



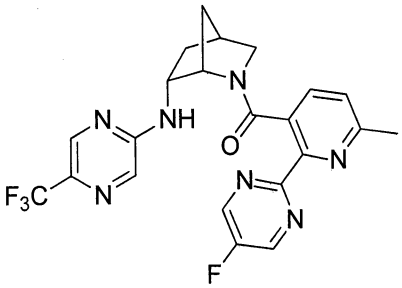
Ví dụ 626: Hợp chất (6-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



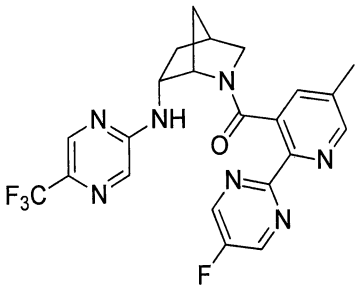
Ví dụ 627: Hợp chất (2-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



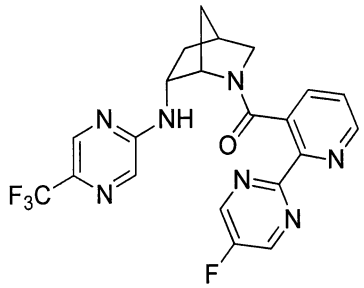
Ví dụ 628: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



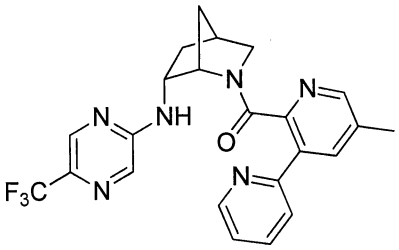
Ví dụ 629: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



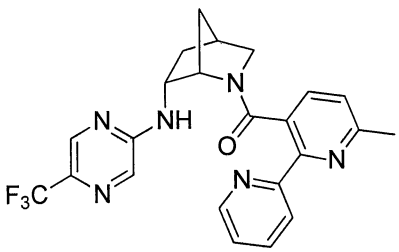
Ví dụ 630: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



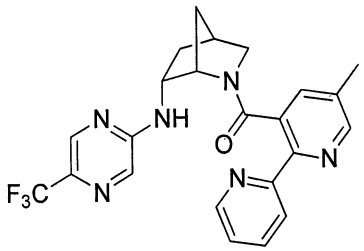
Ví dụ 631: Hợp chất (5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



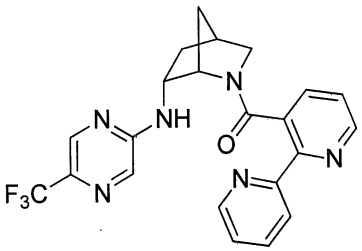
Ví dụ 632: Hợp chất (6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



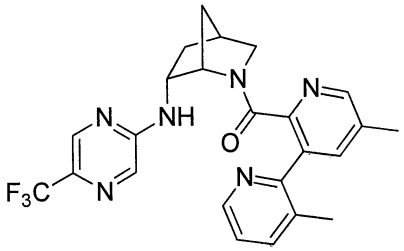
Ví dụ 633: Hợp chất (5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



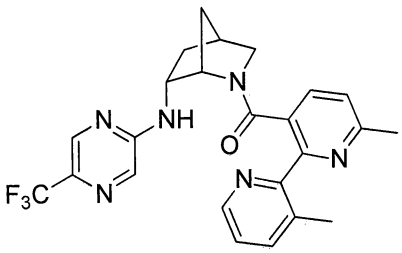
Ví dụ 634: [2,2'-bipyridin]-3-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



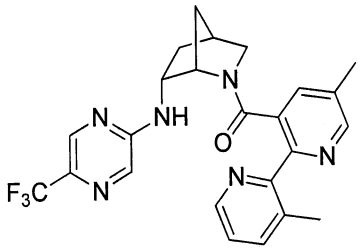
Ví dụ 635: Hợp chất (3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



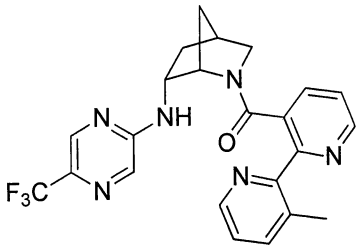
Ví dụ 636: Hợp chất (3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



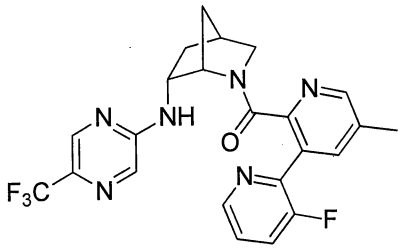
Ví dụ 637: Hợp chất (3',5-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



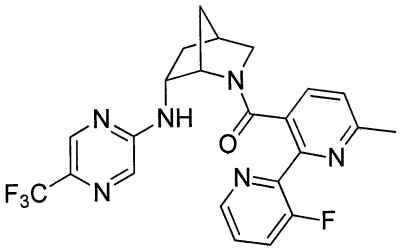
Ví dụ 638: Hợp chất (3'-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



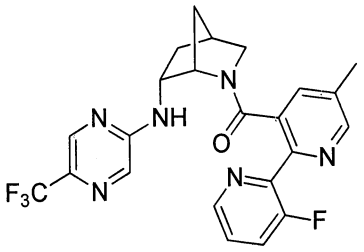
Ví dụ 639: Hợp chất (3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



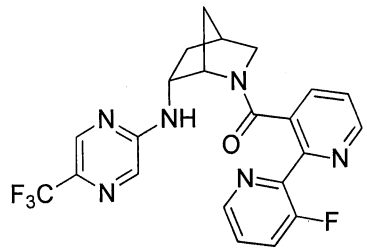
Ví dụ 640: Hợp chất (3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



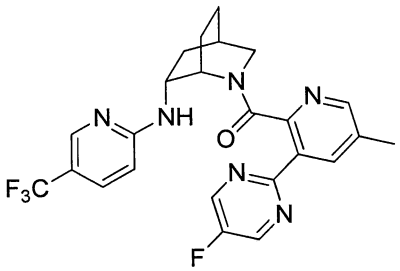
Ví dụ 641: Hợp chất (3'-flo-5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



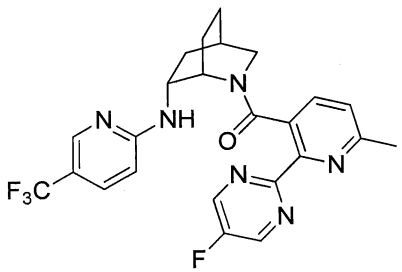
Ví dụ 642: Hợp chất (3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.



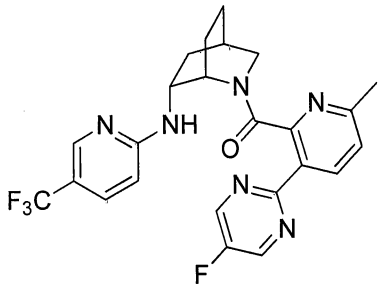
Ví dụ 643: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



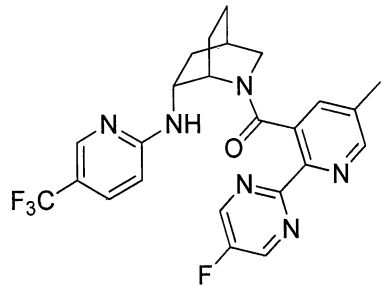
Ví dụ 644: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



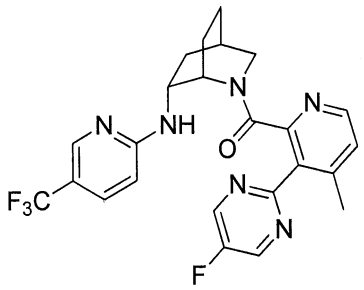
Ví dụ 645: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



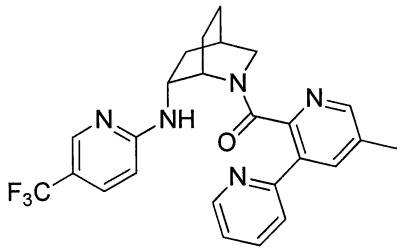
Ví dụ 646: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



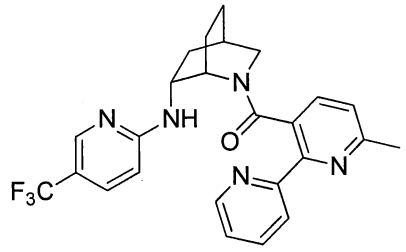
Ví dụ 647: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



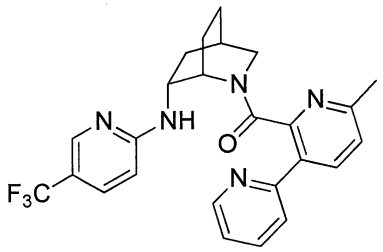
Ví dụ 648: Hợp chất (5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



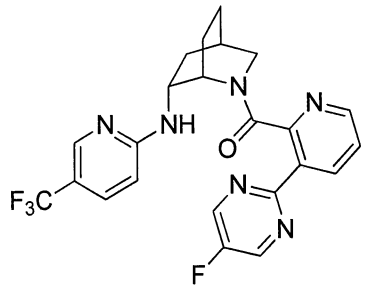
Ví dụ 649: Hợp chất (6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



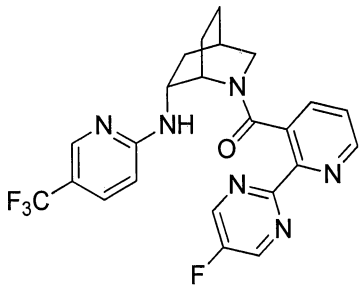
Ví dụ 650: Hợp chất (6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



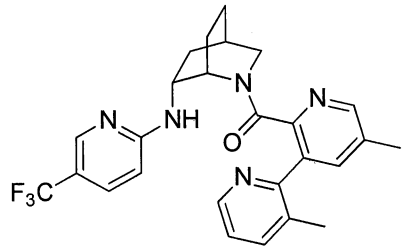
Ví dụ 651: Hợp chất (3-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



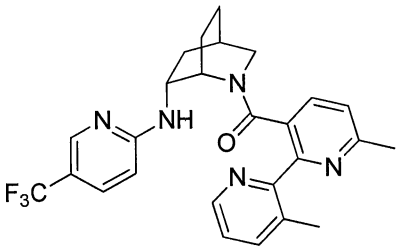
Ví dụ 652: Hợp chất (2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



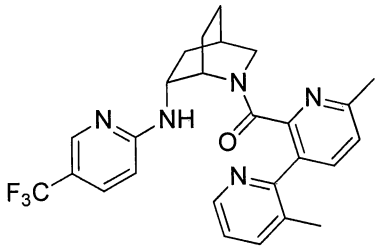
Ví dụ 653: Hợp chất (3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



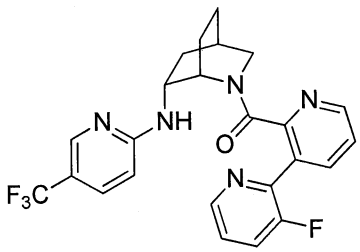
Ví dụ 654: Hợp chất (3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



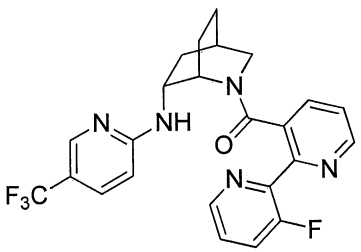
Ví dụ 655: Hợp chất (3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



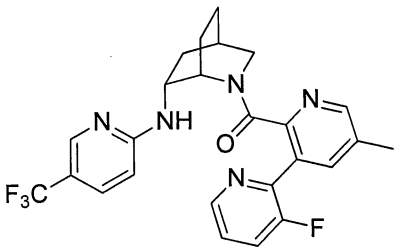
Ví dụ 656: Hợp chất (3-flo-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



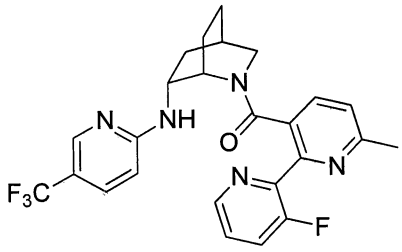
Ví dụ 657: Hợp chất (3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



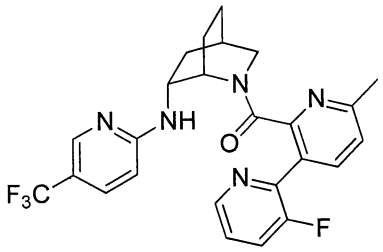
Ví dụ 658: Hợp chất (3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Ví dụ 659: Hợp chất (3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Ví dụ 660: Hợp chất (3-flo-6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon.



Các thử nghiệm

Ái lực *in vitro* của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể orexin 1 ở chuột/người và thụ thể orexin 2 ở người được xác định bởi sự liên kết phối tử phóng xạ cạnh tranh bằng cách sử dụng lần lượt hợp chất [^{3}H] (1-(5-(2-flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-yl)-1-((S)-2-(5-phenyl-(1,3,4)oxadiazol-2-ylmetyl)-pyrolidin-1-yl)-metanon)(Langmead et al., 2004) và hợp chất [^{3}H]EMPA (n-etyl-2[96-metoxy-pyridin-3-yl)-(toluen-2-sulfonyl)-amino]-N-pyridin-3-ylmetyl axetamit) (Langmead et al., 2004, British Journal of Pharmacology 141:340-346; Malherbe et al., 2004, British Journal of Pharmacology 156:1326-41).

Sự đối kháng chức năng *in vitro* của các hợp chất trên các thụ thể orexin 1 ở người và thụ thể orexin 2 được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm canxi trên sơ sở đầu đọc tấm tạo hình ảnh bằng huỳnh quang (Fluorimetric imaging plate reader-FLIPR)).

Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng pc-Sandy macro và được vẽ đồ thị trên lăng kính Graphpad Prism 5. Để phân tích, mỗi điểm nồng độ được lấy trung bình

từ các trị số nhân ba và các trị số được lấy trung bình được ghi lại trên lăng kính Graphpad Prism. Trị số IC50 được xác định bằng cách sử dụng phương trình sau đây (GraphPad Prism 5,0, SanDiego) cho một vị trí cạnh tranh trong đó X=log (nồng độ) và Y=liên kết đặc hiệu. Đỉnh thể hiện liên kết [^{3}H]- (1-(5-(2-flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-yl)-1-((S)-2-(5-phenyl-(1,3,4)oxadiazol-2-ylmetyl)-pyrolidin-1-yl)-metanon) tổng, đáy thể hiện liên kết [^{3}H]- (1-(5-(2-flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-yl)-1-((S)-2-(5-phenyl-(1,3,4)oxadiazol-2-ylmetyl)-pyrolidin-1-yl)-metanon) không đặc hiệu. Graphpad Prism tính trị số Ki từ trị số IC50 và các trị số Kd được xác định trước cho hợp chất [^{3}H]- (1-(5-(2-flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-yl)-1-((S)-2-(5-phenyl-(1,3,4)oxadiazol-2-ylmetyl)-pyrolidin-1-yl)-metanon) và hợp chất [3H]-EMPA. Sau đó, Ki cho mỗi hợp chất được là tải lên thành 3DX. Mỗi chu trình chạy bao gồm các hợp chất riêng biệt gồm ba bản. Dữ liệu trong Bảng 1 và Bảng 2 thể hiện các trị số trung bình từ khoảng 2 đến 20 chu trình chạy.

Các nghiên cứu liên kết phối tử phóng xạ thụ thể orexin 1 ở chuột và người

Các tế bào thận phôi thai người (Human Embryonic Kidney 293- HEK293) biểu hiện ổn định thụ thể orexin 1 người (số truy cập ngân hàng gen NM_001525) hoặc các tế bào buồng trứng Trung Quốc (Chinese ovary - CHO) biểu hiện ổn định thụ thể orexin 1 ở người (Số truy cập ngân hàng gen NM_001526) được nuôi cấy để hợp dòng lần lượt trong môi trường DMEM (Hyclone, cat # SH30022), 10% FBS, 1X Pen/Strep, 1X natri pyruvat, 10mM HEPES, 600µg/mL G418 và DMEM/F12 (Gibco, Cat #11039), 10%FBS, 1X Pen/Strep, 600µg/mL G418 trên các đĩa nuôi cấy mô 150cm^2, được rửa một lần bằng EDTA 5mM trong PBS (Phosphate Buffered Saline-Nước muối được đệm phosphat của HyClone Dulbecco với Canxi và Magie, Cat # SH30264,01, ở dưới đây gọi đơn giản là PBS) và được vét vào trong các ống 50mL. Sau khi quay ly tâm (2K xG, 5 phút ở nhiệt độ 4°C), chất nổi lên trên bề mặt được hút và các viên nhỏ được đóng băng và lưu giữ ở nhiệt độ –80^{0}C. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong PBS với sự có mặt của 1 viên cốc tai chứa chất ức chế proteaza (Roche, Cat. #11836145001) trên 50mL. Mỗi viên tế bào từ đĩa 15cm được tái tạo huyền phù trong 10mL, được lưu giữ trên đá, và được đồng nhất trong khoảng thời gian 45 giây trước khi bổ sung vào các phản ứng. Các thử nghiệm liên kết cạnh tranh trong các đĩa polypropylen 96 giếng được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất [^{3}H]- (1-(5-

(2-flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-yl)-1-((S)-2-(5-phenyl-(1,3,4)oxadiazol-2-ylmetyl)-pyrolidin-1-yl)-metanon) (Moraveck Corporation, hoạt tính đặc hiệu = 35,3 Ci/mmol), được pha loãng đến nồng độ 10nM trong PBS (nồng độ cuối là 4nM). Các hợp chất được hòa tan trong DMSO 100% (Acros Organics, Cat. #61042-1000) và được thí nghiệm qua khoảng 7 nồng độ (từ 0,1nM đến 10μM). Nồng độ cuối của DMSO trong các phản ứng bằng hoặc nhỏ hơn 0,1%. Liên kết tổng và không đặc hiệu được xác định trong sự vắng mặt và có mặt của almorexant 10μM. Tổng thể tích của mỗi phản ứng là 200μL (20μL các hợp chất được pha loãng, 80μL hợp chất [^{3}H]- (1-(5-(2-flo-phenyl)-2-metyl-thiazol-4-yl)-1-((S)-2-(5-phenyl-(1,3,4)oxadiazol-2-ylmetyl)-pyrolidin-1-yl)-metanon) được pha loãng trong PBS và 100μL huyền phù tế bào). Các phản ứng được chạy trong khoảng thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và được kết thúc bởi sự lọc qua các tấm lọc GF/C (PerkinElmer, Cat. #6005174) mà được ngâm trước trong polyetylenimin 0,3% bằng cách sử dụng dụng cụ thu hoạch tế bào (PerkinElmer Filtermate). Các tấm được rửa 3 lần bằng cách hút 30mL PBS qua các tấm. Các tấm được làm khô trong lò 55°C trong khoảng thời gian 60 phút, dung dịch nhấp nháy được bổ sung vào, và hoạt tính phóng xạ được đếm trên Topcount (Packard).

Các trị số IC_{50} (tức là, nồng độ của hợp chất không đánh dấu cần thiết để cạnh tranh cho 50% liên kết đặc hiệu của phối tử phóng xạ) được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) với sự khớp với đường con đáp ứng liều lượng sigmoit. Các trị số Ki biểu kiến được tính là $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$, trong đó C là nồng độ của phối tử phóng xạ và K_d = 4nM đối với thụ thể orexin 1 ở chuột và 6nM đối với thụ thể orexin 1 ở người.

Các nghiên cứu liên kết phối tử phóng xạ thụ thể orexin 2 ở người

HEK293 biểu hiện ổn định thụ thể orexin 2 ở người (Số truy cập ngân hàng gen NM_001526) được nuôi cấy đến nhập dòng trong môi trường DMEM (Hyclone, Cat # SH30022) , 10%FBS, 1X Pen/Strep, 1X NaPyruvat, 10mM HEPES, 600ug/ml G418 trên các tấm nuôi cấy mô 150cm^2, được rửa bằng 5mM EDTA trong PBS (Phosphat Buffered Saline-Nước muối được đệm phosphat của HyClone Dulbecco 1 lần với Canxi và Magie, Cat # SH30264,01, ở dưới đây được gọi đơn giản là PBS) và được vét vào trong các ống 50mL. Sau khi quay ly tâm (2K xG, 5 phút ở nhiệt độ 4^{0}C), chất nổi trên bề mặt được hút và các viên được đóng băng và lưu giữ ở nhiệt độ –80^{0}C. Các tế

bào được tái huyền phù trong PBS với sự có mặt của 1 viên cốc tai chứa chất ức chế proteaza (Roche, Cat. #11836145001) trên 50mL. Mỗi viên tế bào từ tấm15cm được tái tạo huyền phù trong 10mL, được lưu giữ trên đá, và được đồng nhất trong khoảng thời gian 45 giây chỉ trước khi bổ sung vào các phản ứng. Các thử nghiệm liên kết cạnh tranh trong các tấm polypropylen 96 giếng được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất [^{3}H]-EMPA (Moraveck Corporation, hoạt tính đặc hiệu = 29,6 Ci/mmol), được pha loãng đến nồng độ 5nM trong PBS (nồng độ cuối 2nM). Các hợp chất được hòa tan trong 100% DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000) và được thí nghiệm trong khoảng 7 nồng độ (từ 0,1nM đến 10μM). Nồng độ cuối của DMSO trong các phản ứng bằng hoặc nhỏ hơn 0,1%. Liên kết tổng và không đặc hiệu được thực hiện trong sự có mặt hoặc vắng mặt của 10μM almorexant. Tổng thể tích của mỗi phản ứng là 200μL (20μL các hợp chất đã pha loãng, 80μL hợp chất [^{3}H]-EMPA được pha loãng trong PBS và 100μL huyền phù tế bào). Các phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và được kết thúc bởi sự lọc qua các tấm lọc GF/C (PerkinElmer, Cat. #6005174) mà được ngâm trước trong 0,3% polyetylenimin bằng cách sử dụng dụng cụ thu hoạch tế bào (PerkinElmer Filtermate). Các tấm được rửa 3 lần bằng cách hút 30mL PBS qua các tấm. Các tấm được làm khô trong lò 55°C trong khoảng thời gian 60 phút, dung dịch nhấp nháy được bổ sung vào, và hoạt tính phóng xạ được đếm trên Topcount (Packard).

Các trị số IC_{50} (tức là, nồng độ của các hợp chất không đánh dấu cần thiết để cạnh tranh đối với 50% liên kết đặc hiệu với phối tử phóng xạ) được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) với sự vừa khớp với đường cong đáp ứng liều lượng sigmoit. Các trị số Ki biểu kiến được tính là $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$, trong đó C là nồng độ của phối tử phóng xạ và K_d = 2nM.

Thử nghiệm huy động Ca^{2+} thụ thể orexin 1 ở người

Các tế bào CHO được chuyển nạp ổn định thụ thể orexin 1 ở người (Số truy cập ngân hàng gen NM_001526) được nuôi cấy đến nhập dòng trong môi trường DMEM/F12, 10% FBS, 1X pen-strep, 400μg/ml G418. Các tế bào được gieo trên các tấm có mắt nhìn Packard 384 giếng ở mật độ 10.000 tế bào/giếng và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37^{0}C, 5% CO_2. Các tế bào được nạp thuốc nhuộm bằng kít thử nghiệm BD Canxi (BD, Cat # 640178) trong HBSS (Gibco, Cat# 14025-092) với 2,5mM

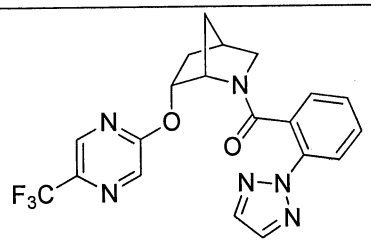
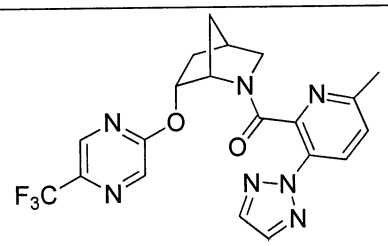
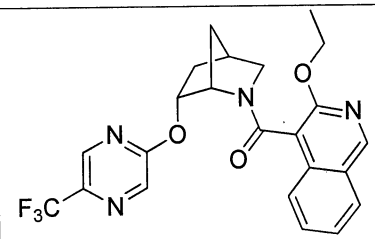
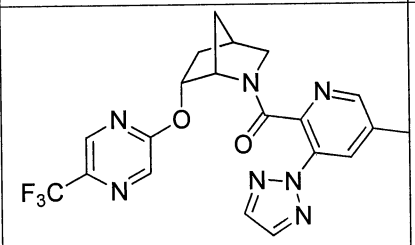
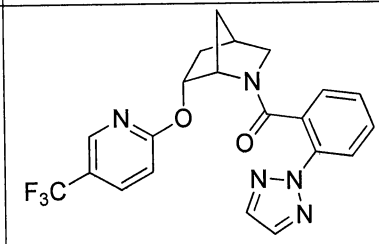
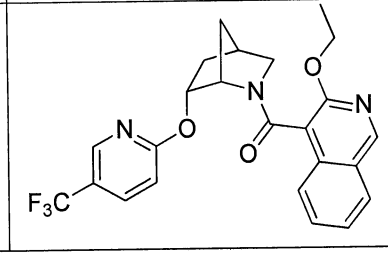
probenecid và được ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2 trong khoảng thời gian 45 phút. Các tế bào được ủ sơ bộ với các hợp chất (được pha loãng trong DMEM/F-12) trong khoảng thời gian 15-30 phút trước sự kích thích chất chủ vận (orexin A, 10nM). Sự giải phóng Ca^{2+} do phối tử được đo bằng cách sử dụng đầu đọc tấm tạo hình ảnh bằng huỳnh quang (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Các phản ứng chức năng được đo dưới dạng đường chuẩn âm cường độ huỳnh quang đỉnh. Nồng độ của chất chủ vận mà tạo ra sự đáp ứng nửa tối đa được thể hiện bởi trị số EC_{50}. Các trị số đối kháng được biến đổi thành các trị số pK_B biểu kiến bằng cách sử dụng hiệu chỉnh Cheng-Prusoff cải biến. pK_B biểu kiến = - log IC_{50}/1+[nồng độ chất chủ vận /EC_{50}].

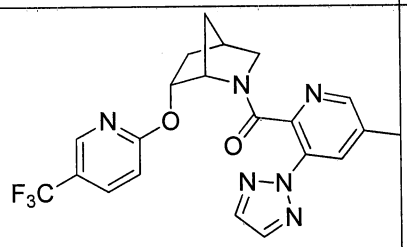
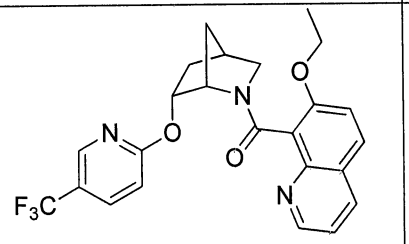
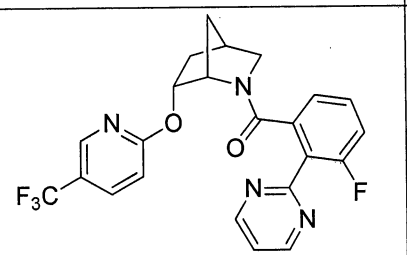
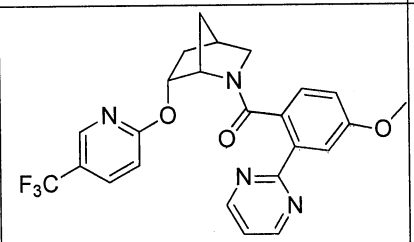
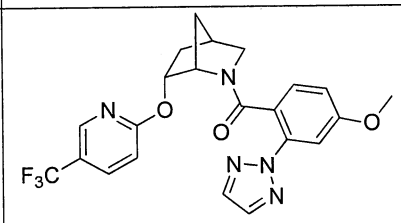
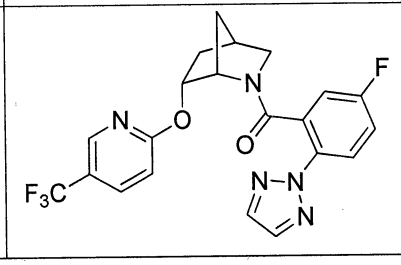
Thử nghiệm huy động Ca^{2+} của thụ thể orexin 2 ở người

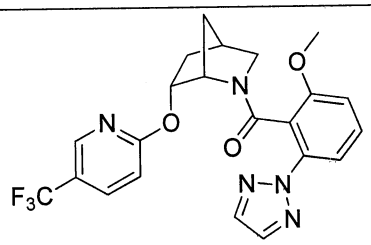
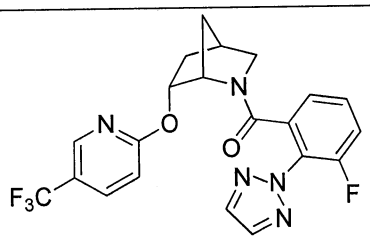
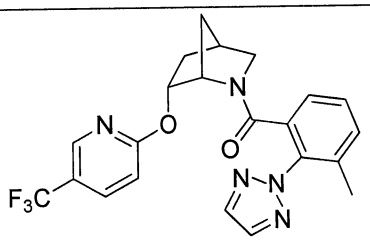
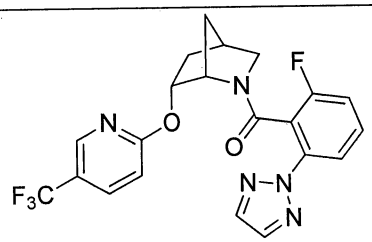
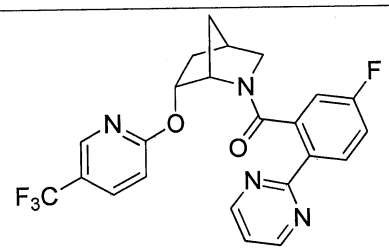
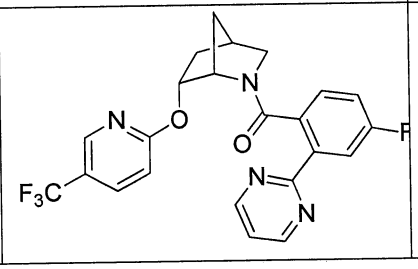
Các tế bào PFSK-1 biểu hiện nội sinh thụ thể orexin 2 ở người được nuôi cấy đến nhập dòng trong RPMI1640 (Hyclone, Cat# 30027,02), 10% FBS, 1X pen-strep. Các tế bào được gieo lên trên các đĩa có mắt nhìn Packard 384 giếng ở mật độ 5000 tế bào/giếng và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2. Các tế bào được nhuộm thuốc màu bằng kit thử nghiệm BD Canxi (BD, Cat # 640178) trong HBSS (Gibco, Cat# 14025-092) với 2,5mM probenecid và được ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2 trong khoảng thời gian 45 phút. Các tế bào được ủ trước với các hợp chất (được pha loãng trong DMEM/F-12) trong khoảng thời gian 15-30 phút trước khi kích thích chất chủ vận (orexin B, 100nM). Sự giải phóng Ca^{2+} do phối tử được đo bằng cách sử dụng đầu đọc tấm tạo hình ảnh bằng huỳnh quang (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Các đáp ứng chức năng được đo dưới dạng đường chuẩn âm cường độ huỳnh quang đỉnh. Nồng độ của chất chủ vận mà tạo ra đáp ứng nửa tối đa được thể hiện bởi trị số EC_{50}. Các trị số đối kháng được biến đổi thành các trị số pK_B biểu kiến bằng cách sử dụng hiệu chỉnh Cheng-Prusoff biến đổi. pK_B biểu kiến = - log IC_{50}/1+[nồng độ chất chủ vận /EC_{50}].

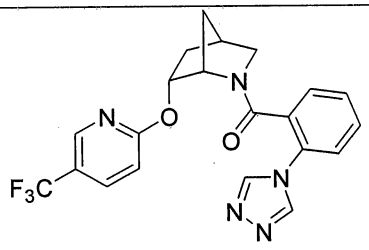
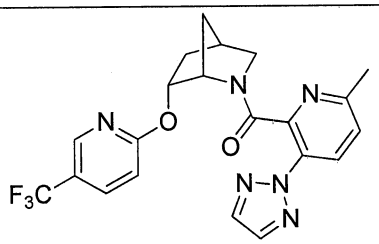
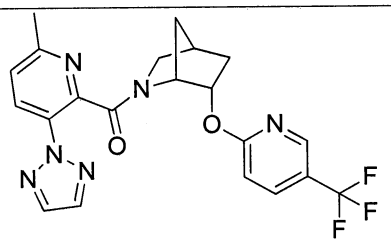
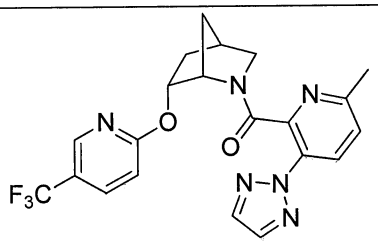
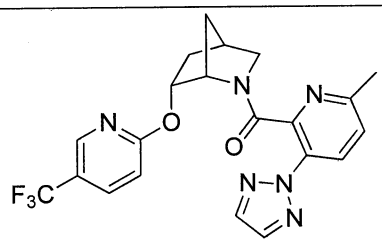
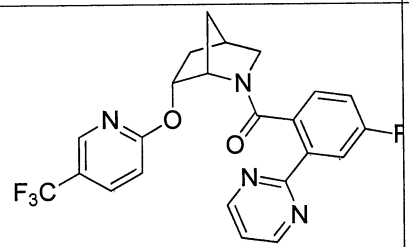
Các hợp chất theo sáng chế được nêu trong bảng dưới đây. Hoạt tính thụ thể orexin của các hợp chất nhất định theo sáng chế cũng được nêu trong Bảng 1 dưới đây.

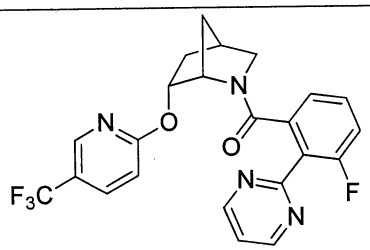
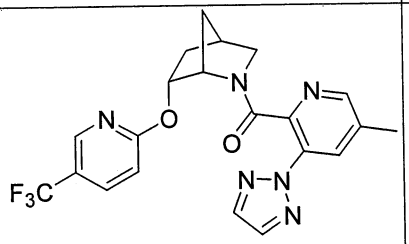
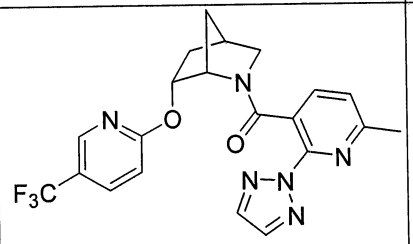
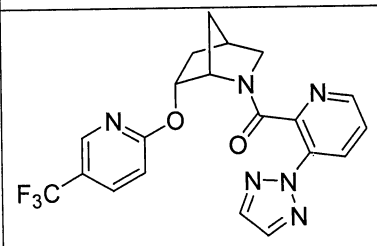
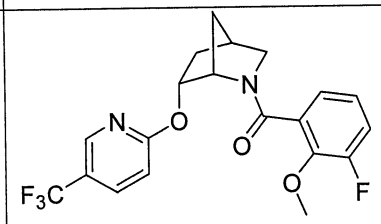
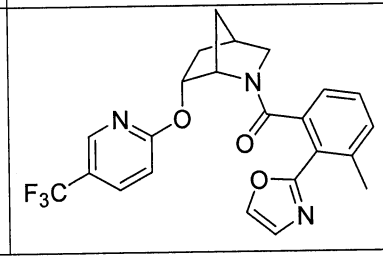
Bảng 1

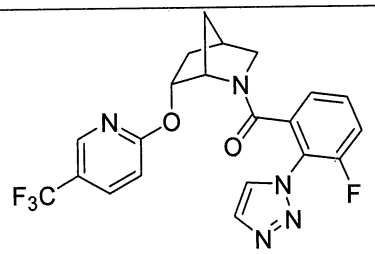
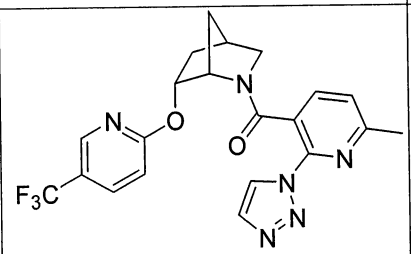
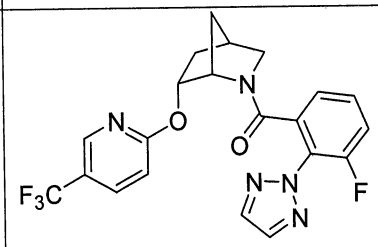
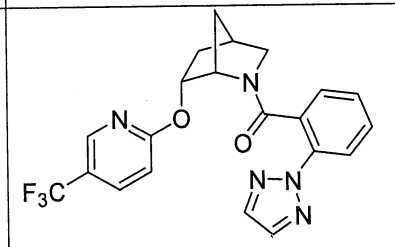
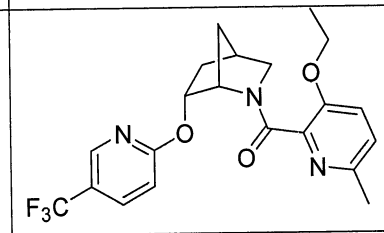
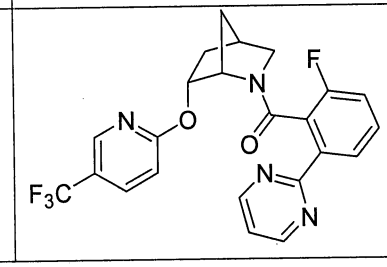
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
1		74	120	4700	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
2		200	342	10000	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
3		63	123	8900	(R/S)-(3-etoxyisoquinolin-4-yl)((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
4		837		>10000	(R/S)-5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
8		16	15	1450	(R/S)-(3-etoxyisoquinolin-4-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

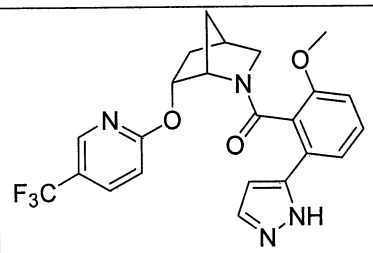
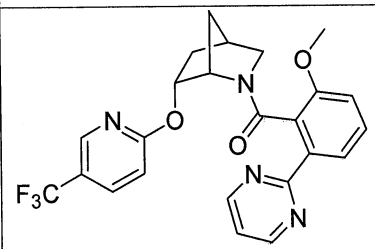
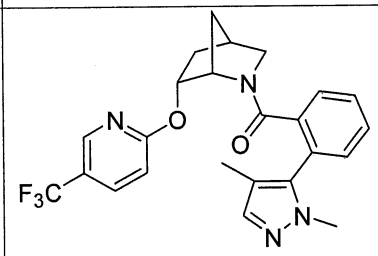
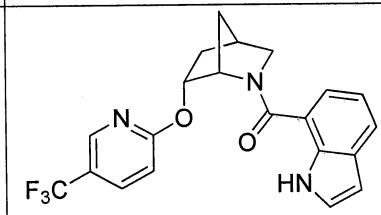
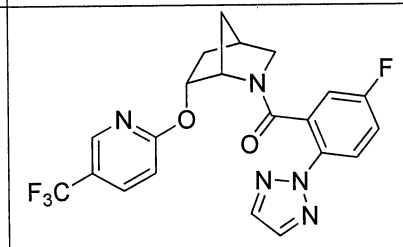
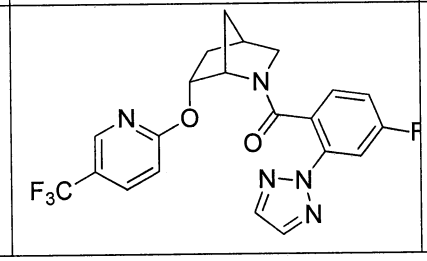
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
9		56	101	2554	(R/S)-(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
10		18	27	526	(R/S)-(7-etoxyquinolin-8-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
11		11	8	1475	(R/S)-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
12		44	59	>10000	(R/S)-(4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
13		52	109	>10000	(R/S)-4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
14		16	21	855	(R/S)-(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

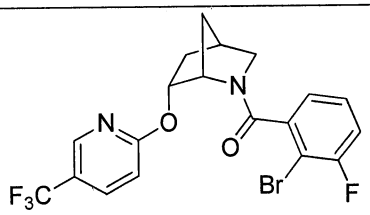
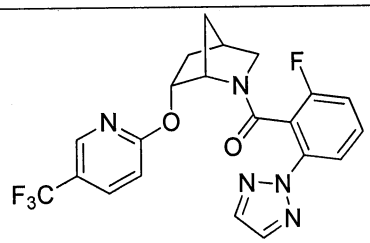
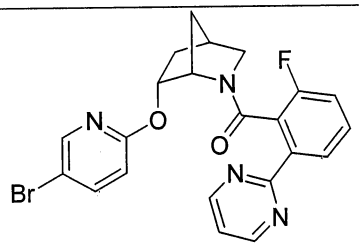
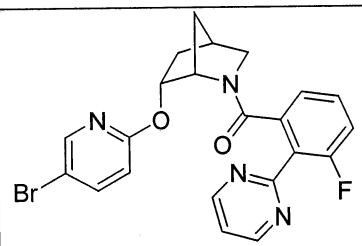
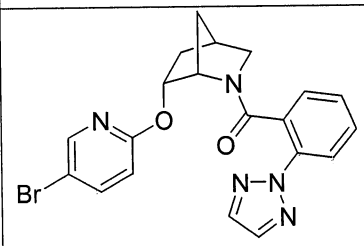
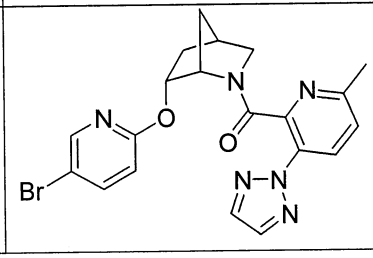
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
15		17	40	229	(R/S)-2-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
16		8	7	1000	(R/S)-(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
17		8	3	234	(R/S)-(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
18		25	23	1800	(R/S)-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
19		18	9	945	(R/S)-(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
20		15	15	2700	(R/S)-(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

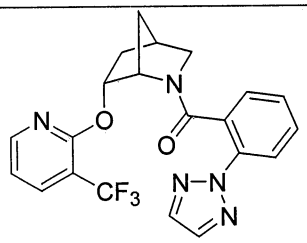
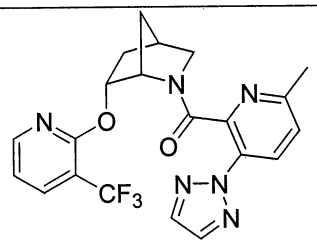
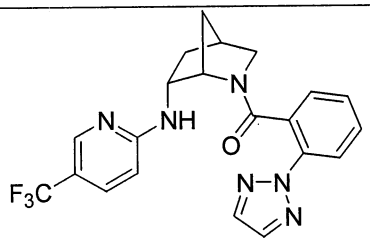
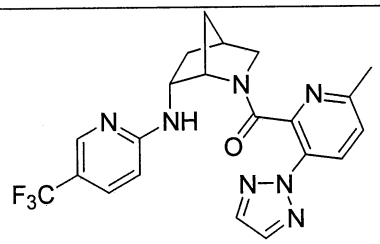
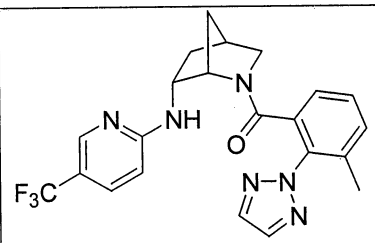
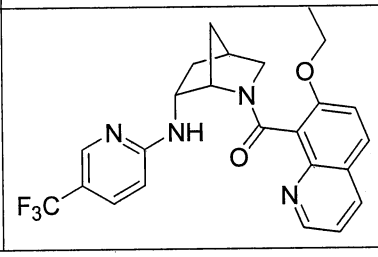
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
22		25	23	1000	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
23		>10000		>10000	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1R,4S,6S)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
24		20	16	692	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
25		17	15	466	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
26		12	15	2100	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

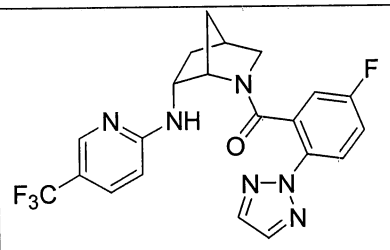
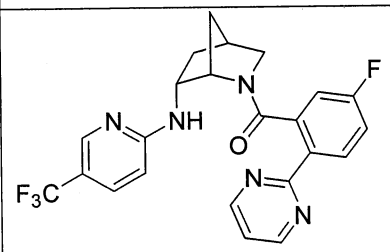
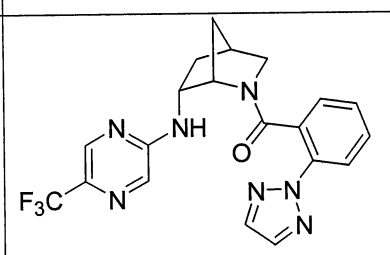
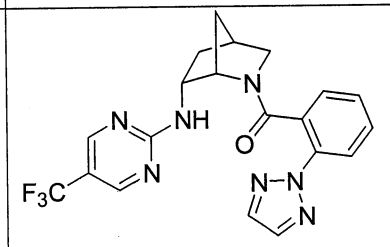
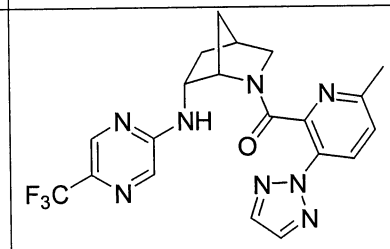
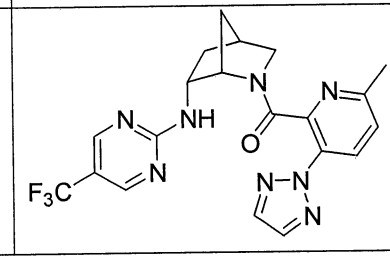
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
27		4	4	767	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
28		32	21	1600	(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
29		55	47	>10000	(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
31		707		>10000	(3-flo-2-metoxyphenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
32		3	4	143	(3-metyl-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

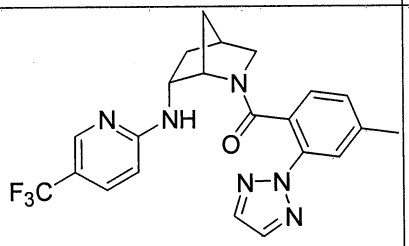
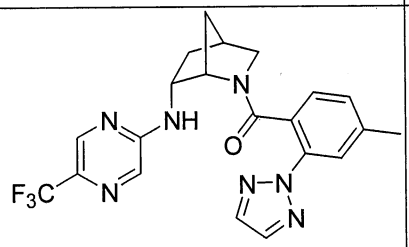
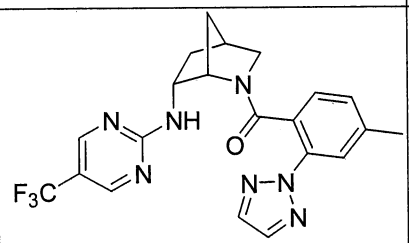
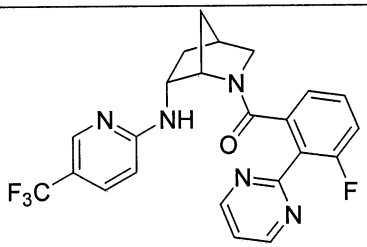
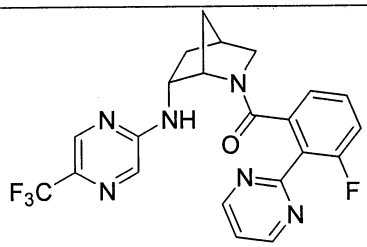
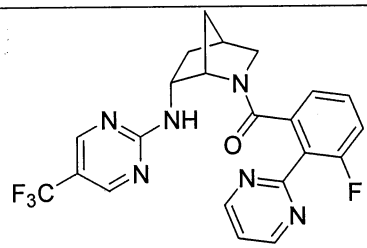
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
33		74	86	3500	(3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
34		117	462	1100	(6-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
35		8	3	542	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
36		5	11	322	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
37		170	265	1800	(3-etoxy-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
38		8	8	690	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

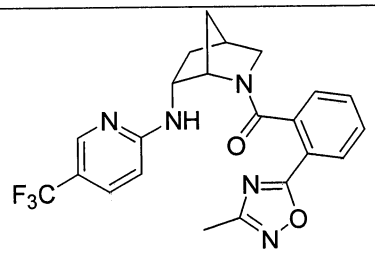
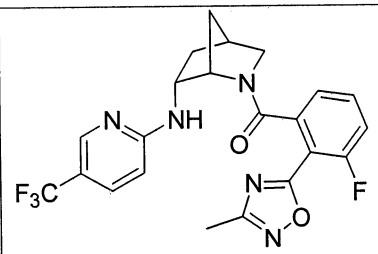
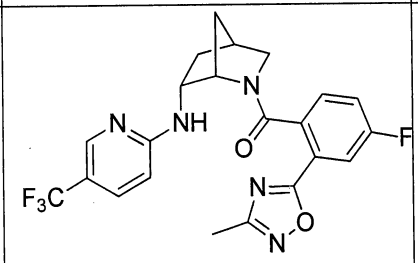
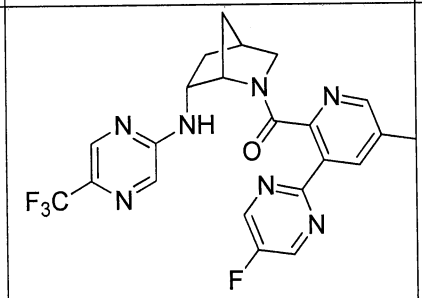
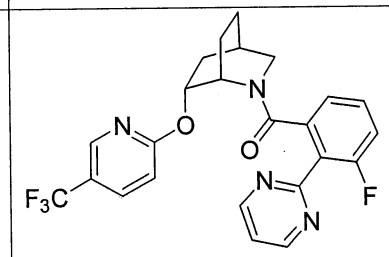
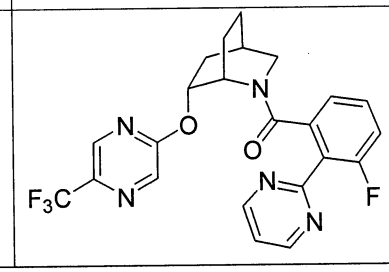
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
39		132	17	108	(2-metoxy-6-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
40		16	9	340	(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
41		4399		>10000	(2-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
42		184	175	5800	(1H-indol-7-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
43		16	8	557	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
44		22	42	2198	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

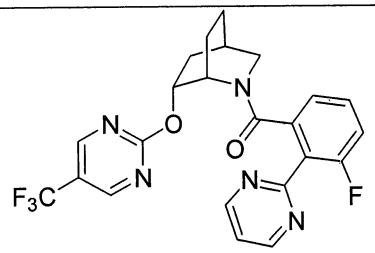
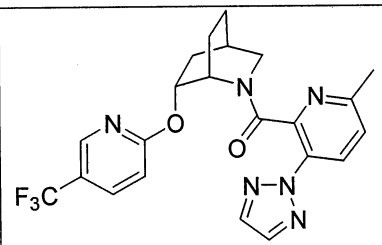
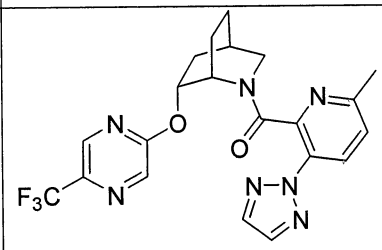
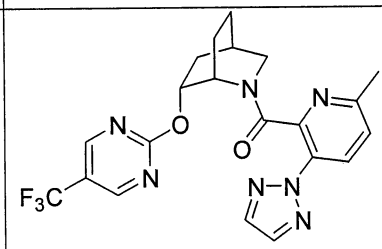
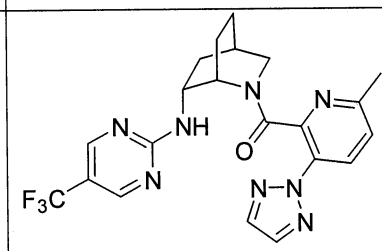
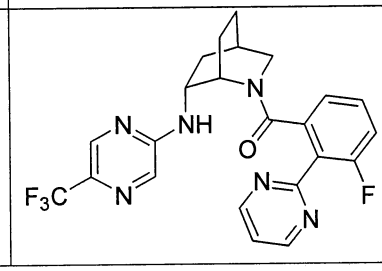
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
45		60	55	1500	(2-bromo-3-flophenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
46		10	12	650	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
47		7	11	503	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
48		3	6	972	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
49		6	6	507	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
50		7	9	670	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon

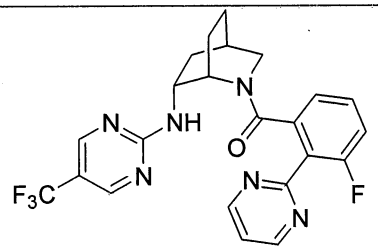
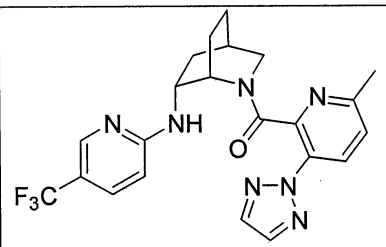
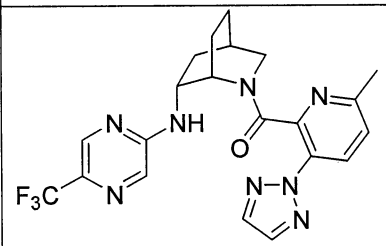
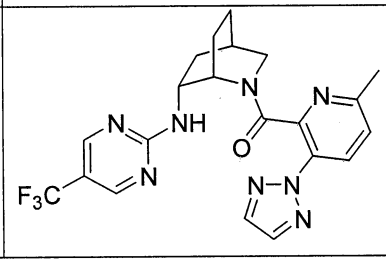
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
51		294		676	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
52		550		4000	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
53		3	3	165	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
54		5	6	132	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
55		3	3	46	(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
56		8	10	192	(7-etoxyquinolin-8-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
57		6	5	252	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
58		4	2	181	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
59		6	9	213	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
60					(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
61					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
62					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
63					(4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
64					(4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
65					(4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
66					(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
67					(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
68					(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

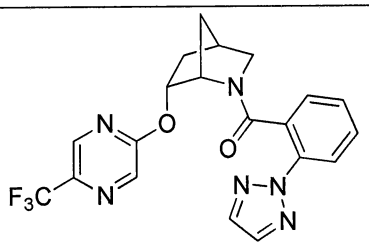
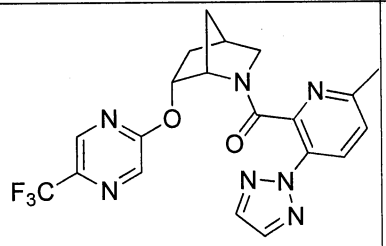
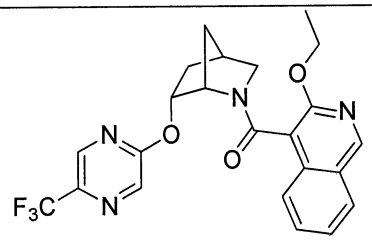
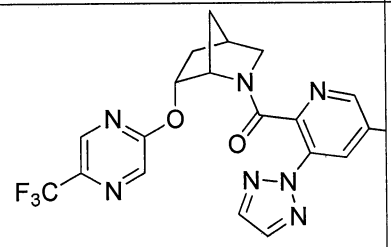
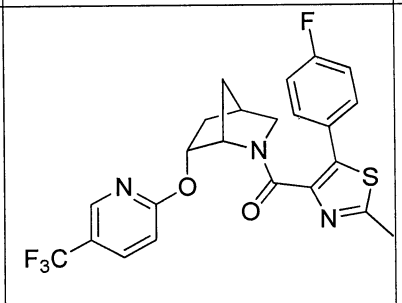
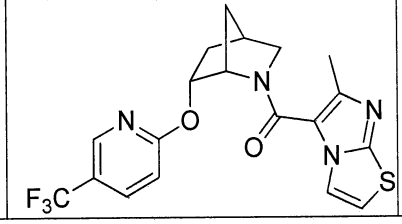
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
69					(2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
70					(3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
71					(4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
72					(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.
73					(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
74					(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

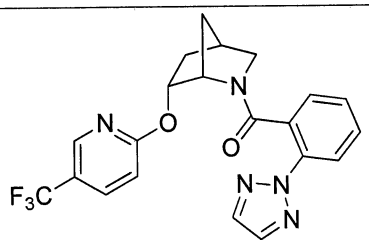
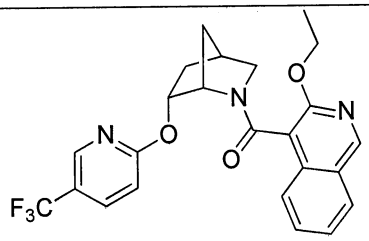
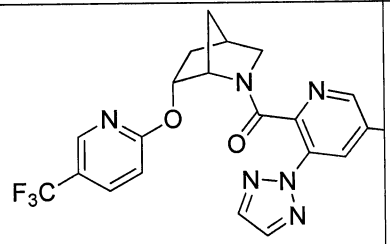
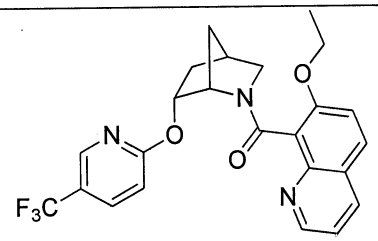
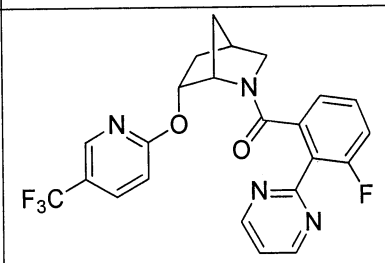
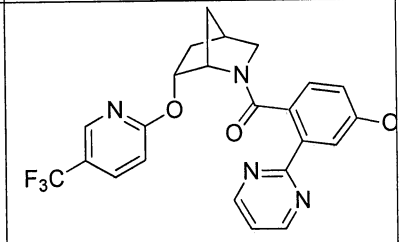
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
75					(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
76					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
77					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
78					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
79					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
80					(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

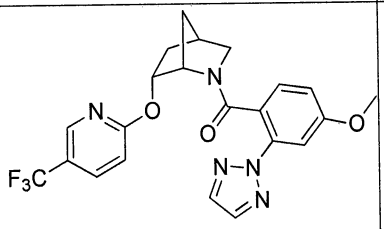
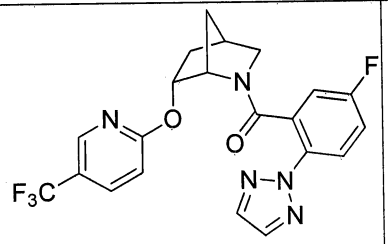
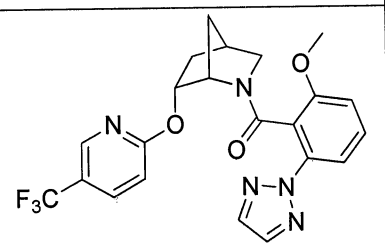
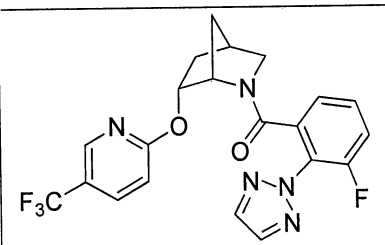
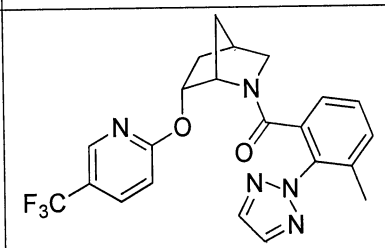
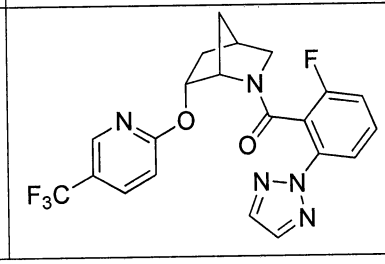
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
81					(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
82					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
83					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
84					(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

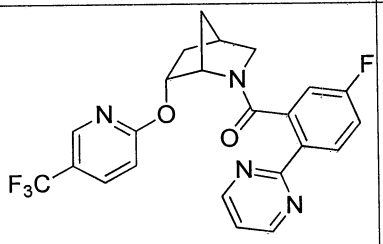
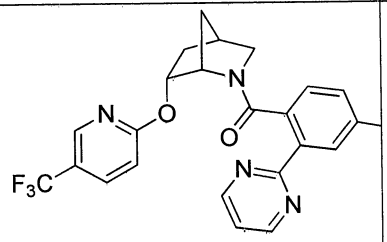
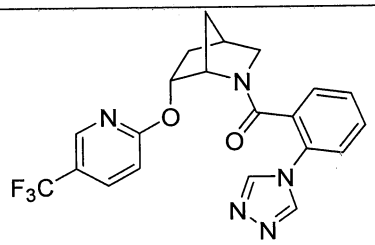
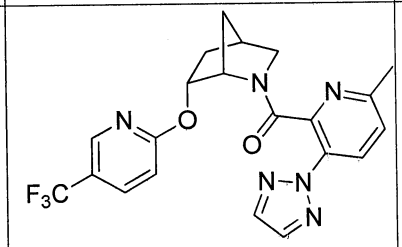
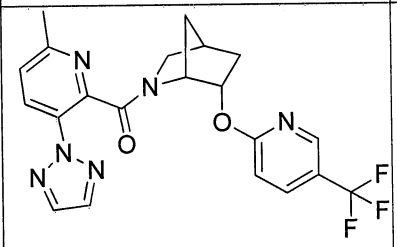
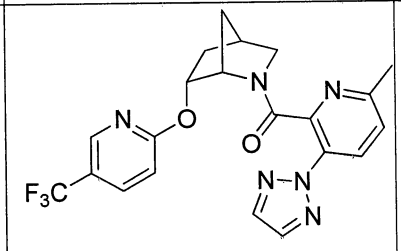
Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế được nêu trong bảng dưới đây. Hoạt tính của thụ thể orexin của các hợp chất nhất định theo sáng chế cũng được nêu trong Bảng 2 dưới đây.

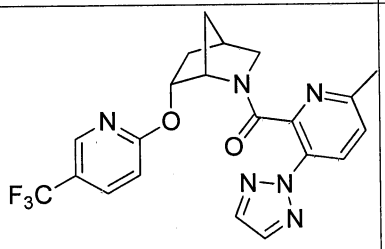
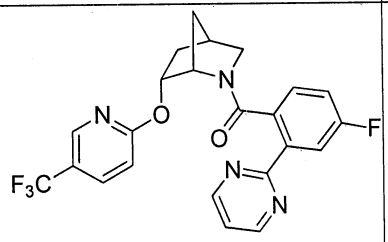
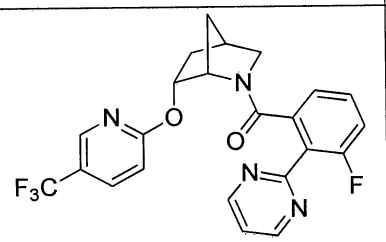
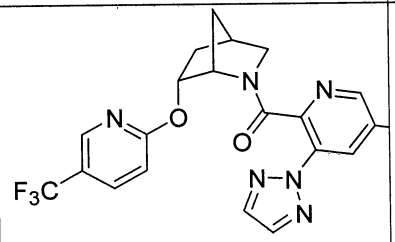
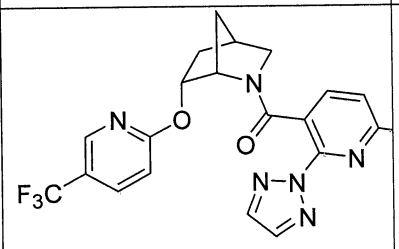
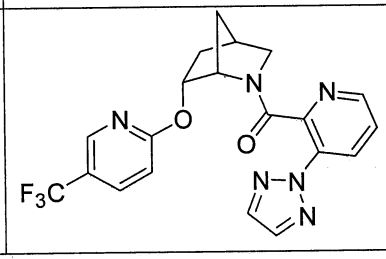
Bảng 2

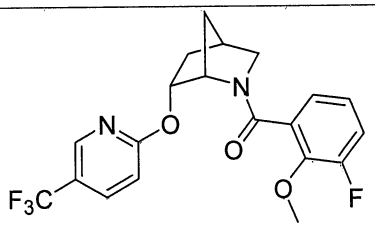
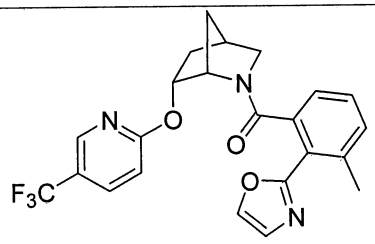
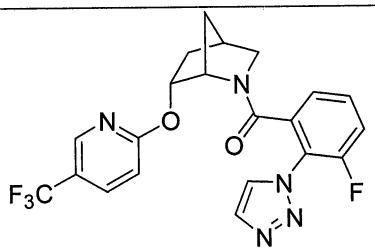
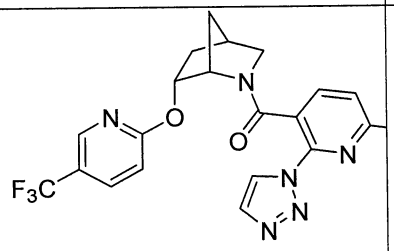
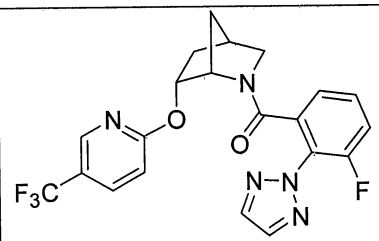
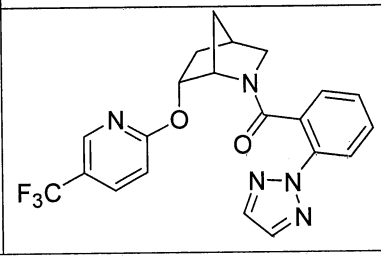
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
1		74	120	4700	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
2		200	342	10000	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
3		63	123	8900	(R/S)-(3-etoxyisoquinolin-4-yl)((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
4		837		>10000	(R/S)-5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
5		25	18	779	(R/S)-(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
6		>10000		>10000	(R/S)-(6-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

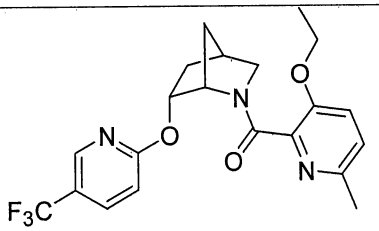
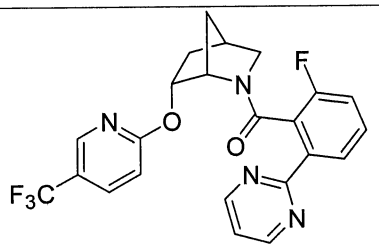
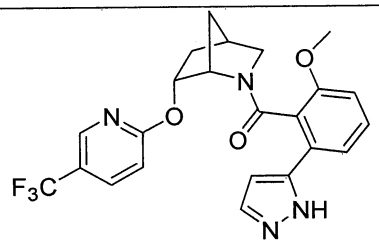
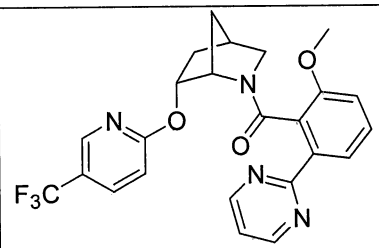
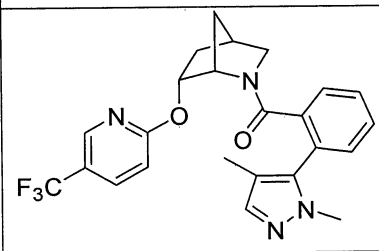
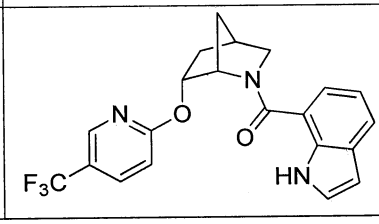
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
7		21	12	800	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
8		16	15	1450	(R/S)-(3-etoxyisoquinolin-4-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
9		56	102	2575	(R/S)-(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
10		18	27	526	(R/S)-(7-etoxyquinolin-8-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
11		11	9	1475	(R/S)-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
12		44	59	>10000	(R/S)-(4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

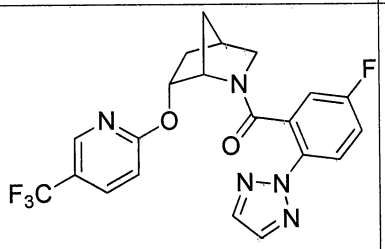
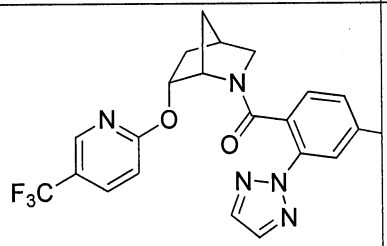
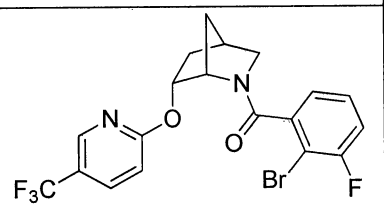
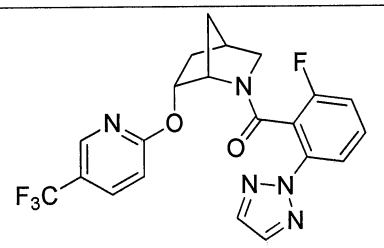
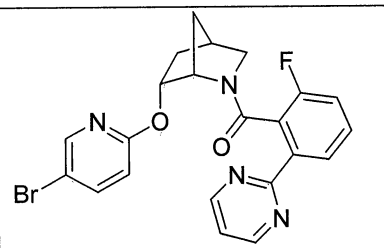
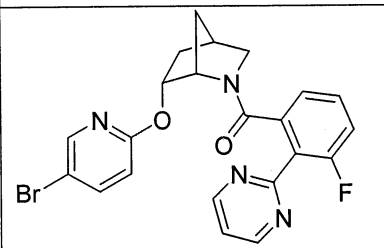
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
13		52	109	>10000	(R/S)-4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
14		17	23	882	(R/S)-(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
15		17	40	229	(R/S)-2-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
16		8	7	1000	(R/S)-(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
17		8	3	234	(R/S)-(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
18		25	23	1800	(R/S)-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

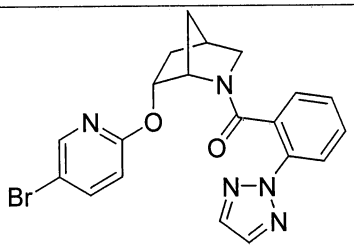
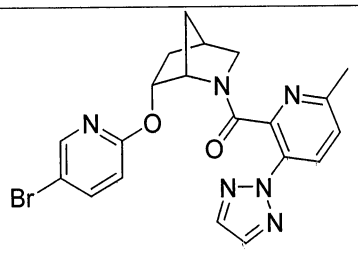
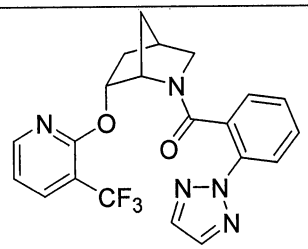
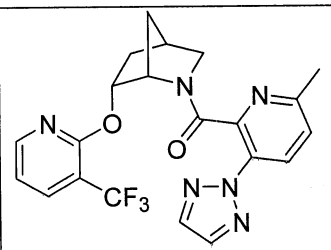
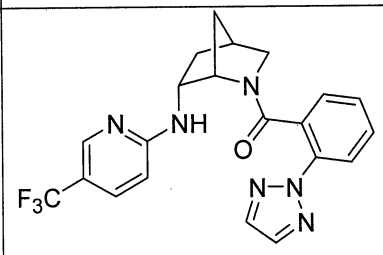
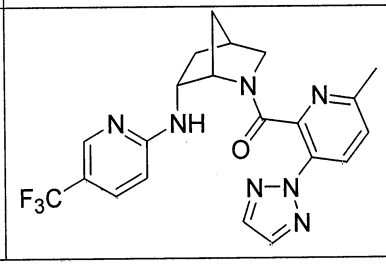
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
19		18	9	945	(R/S)-(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
20		15	15	2700	(R/S)-(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
21		>10000		>10000	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
22		25	23	1000	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
23		>10000		>10000	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1R,4S,6S)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
24		20	16	692	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

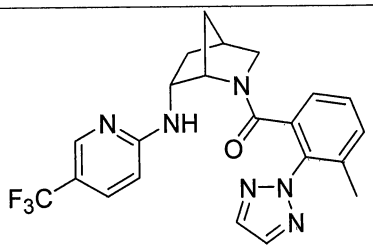
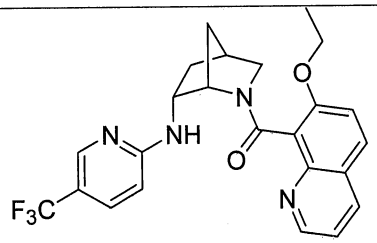
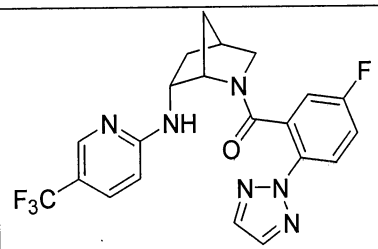
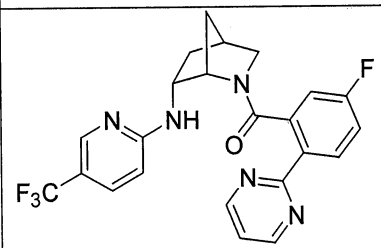
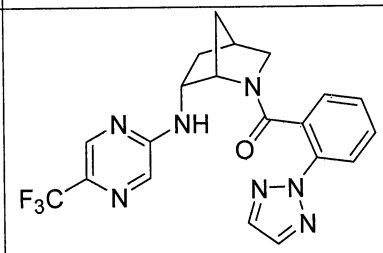
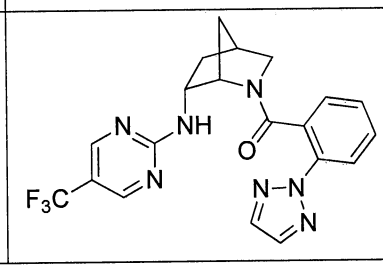
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
25		14	15	483	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
26		12	15	2100	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
27		6	5	725	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
28		32	21	1600	(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
29		55	47	>10000	(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
30		19	22	1700	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

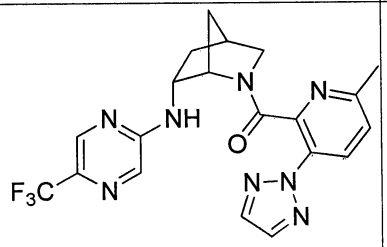
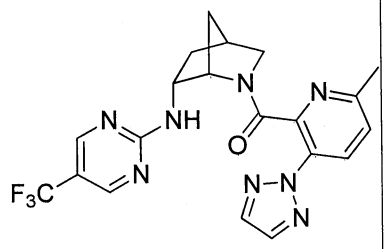
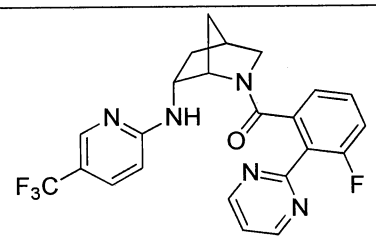
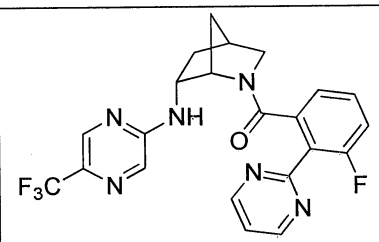
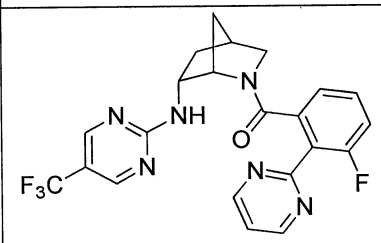
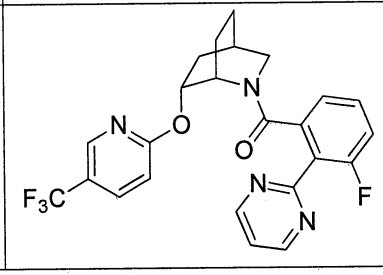
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
31		707		>10000	(3-flo-2-metoxyphenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
32		3	6	149	(3-metyl-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
33		74	86	3500	(3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
34		162	368	1050	(6-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
35		8	3	546	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
36		5	13	343	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

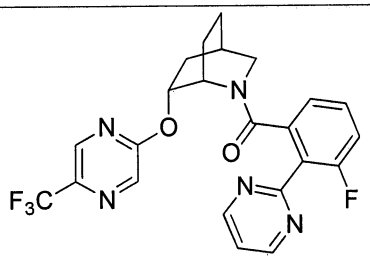
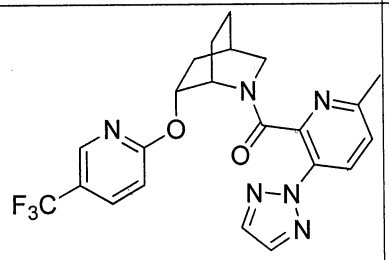
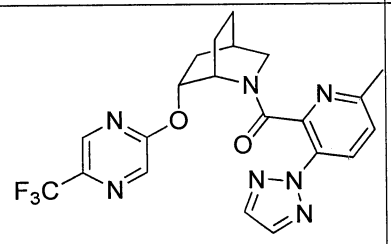
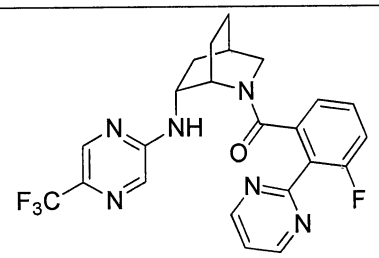
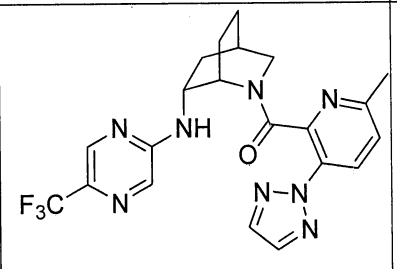
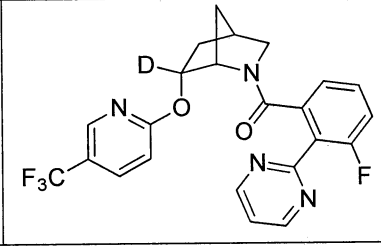
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
37		170	265	1800	(3-etoxy-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
38		8	8	633	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
39		72	17	104	(2-metoxy-6-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
40		15	9	333	(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
41		4400		>10000	(2-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
42		184	175	5800	(1H-indol-7-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

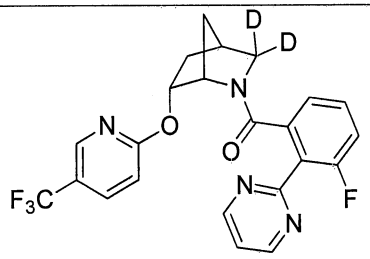
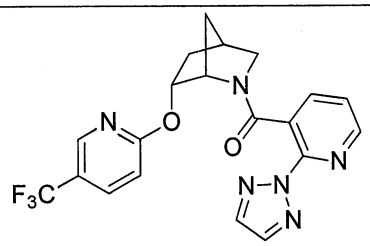
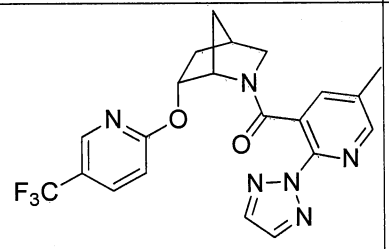
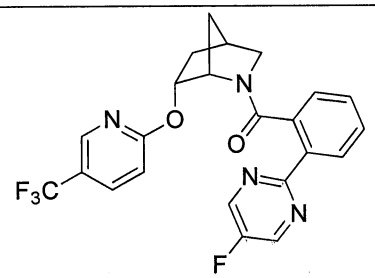
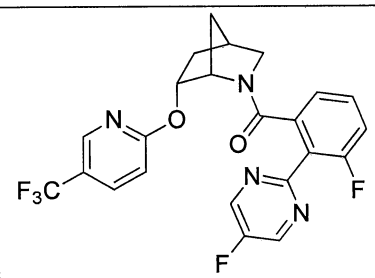
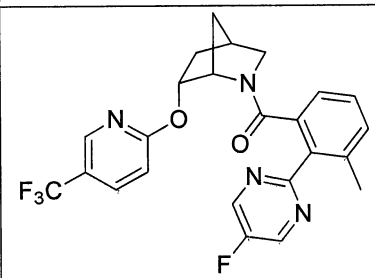
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
43		24	16	550	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
44		21	39	2333	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
45		60	55	1500	(2-bromo-3-flophenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
46		10	12	650	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
47		6	9	524	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
48		4	5	903	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon

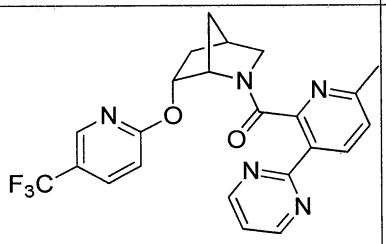
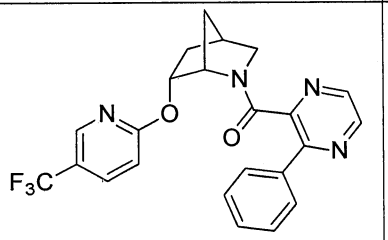
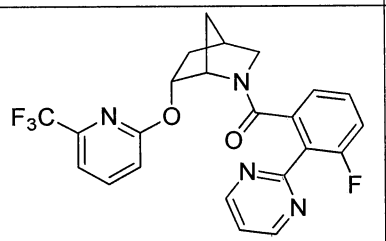
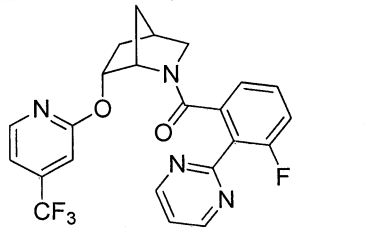
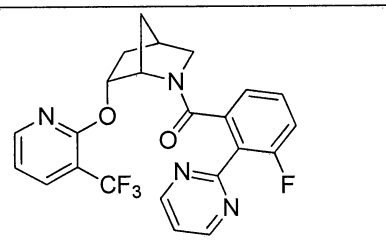
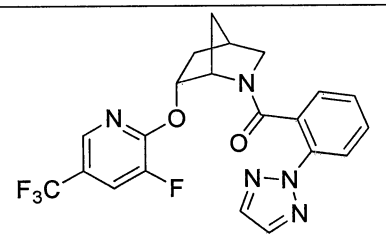
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
49		6	5	443	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
50		7	10	578	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
51		294		676	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
52		550		4000	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
53		3	4	169	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
54		6	5	126	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

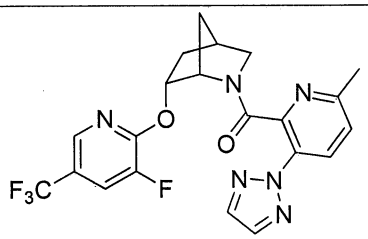
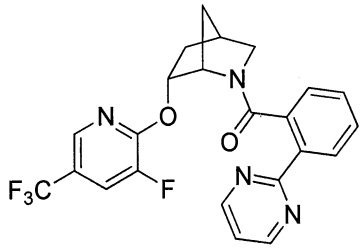
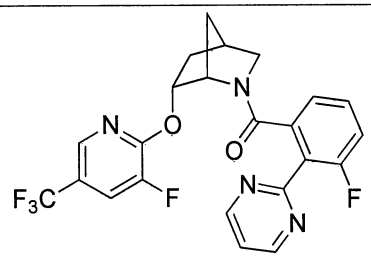
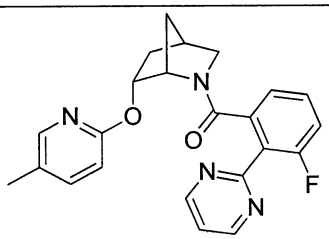
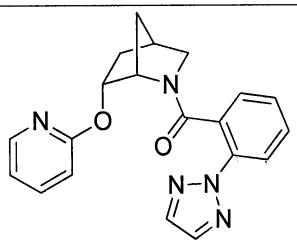
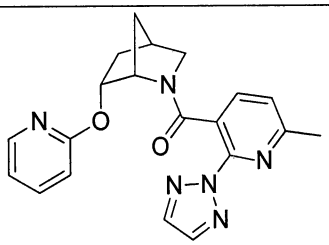
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
55		3	3	46	(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
56		8	10	192	(7-etoxyquinolin-8-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
57		5	5	225	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
58		5	3	193	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
59		6	7	192	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
60		20	12	617	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

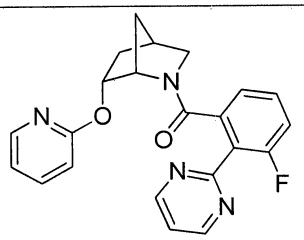
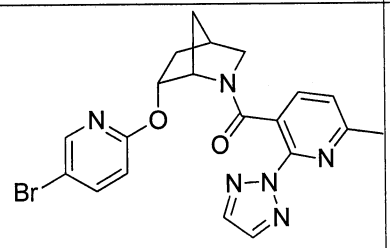
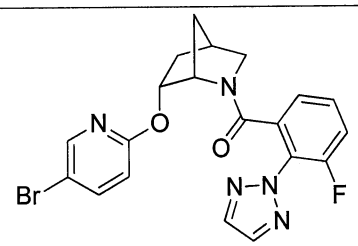
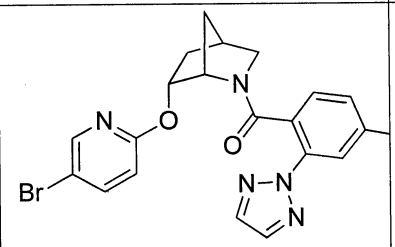
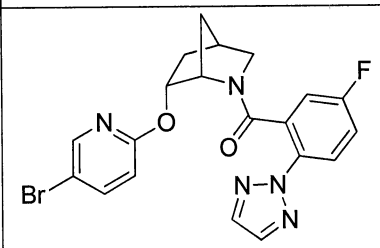
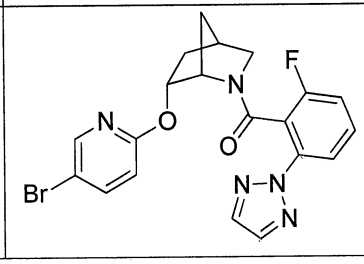
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
61		15	19	248	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
62		28	19	569	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
66		2	5	181	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
67		7	7	264	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
68		7	8	612	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
73		8	11	575	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

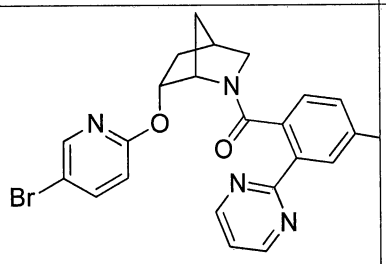
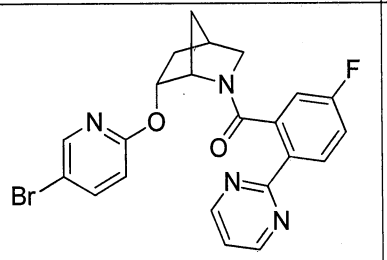
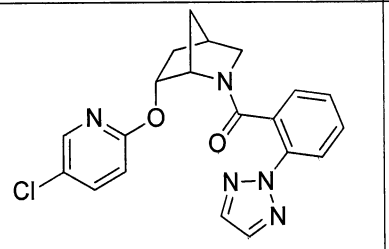
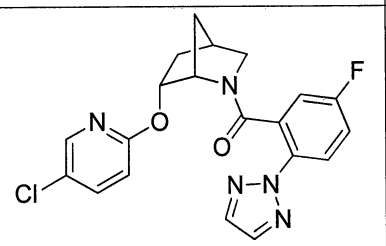
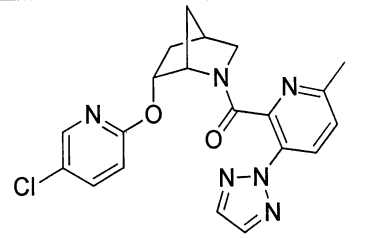
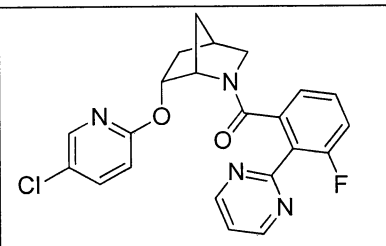
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
74		16	16	1800	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
76		4	3	211	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
77		9	13	1700	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
80		9	7	456	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
83		8	5	289	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
85		6	6	910	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-(6-^{2}H)-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

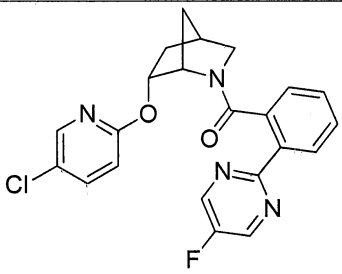
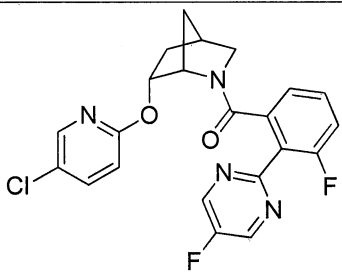
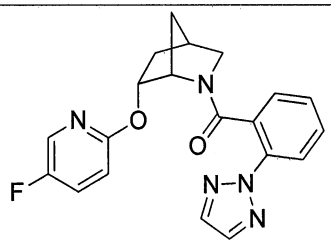
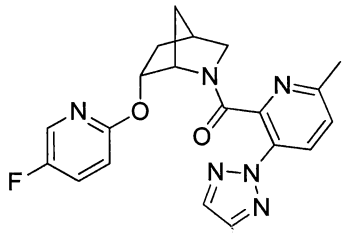
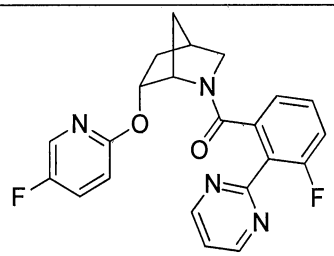
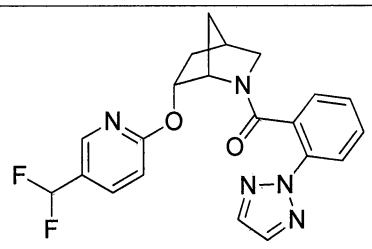
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
86		7	9	946	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]- (3-^{2}H, ^{2}H)-heptan-2-yl)metanon
87		156	211	>10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
88		45	36	>10000	(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
89		18	8	1100	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
90		15	19	2150	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
91		8	6	331	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

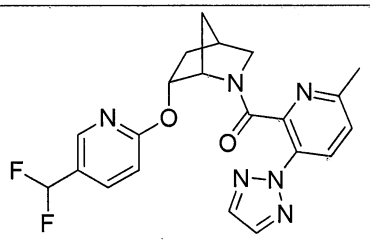
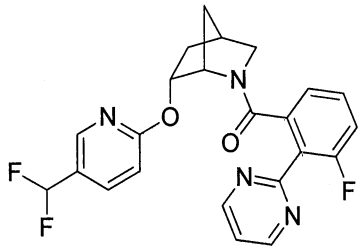
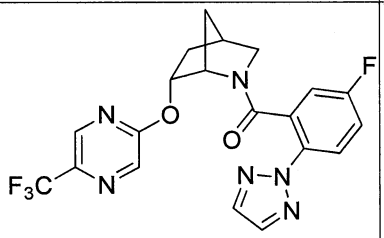
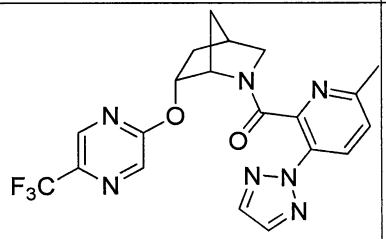
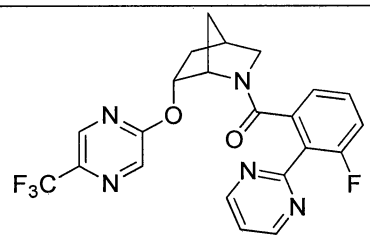
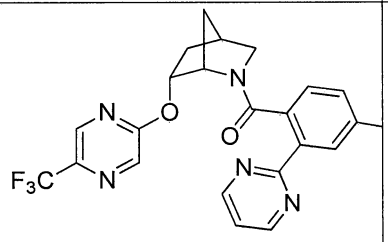
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
92		13	19	362	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
93		125	76	3100	(3-phenylpyrazin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
94		35	30	848	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
95		29	37	137	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((4-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
96		320		1700	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
97		21	15	1100	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

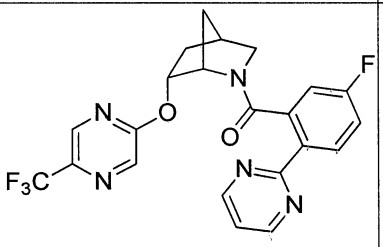
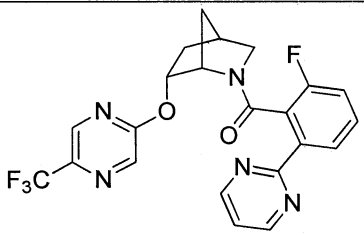
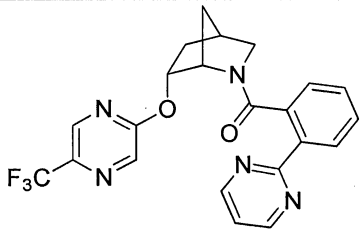
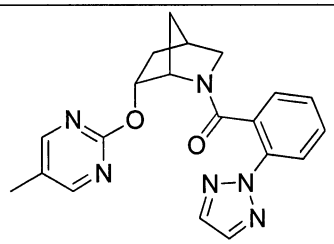
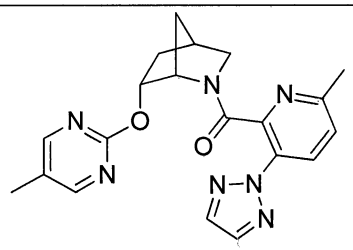
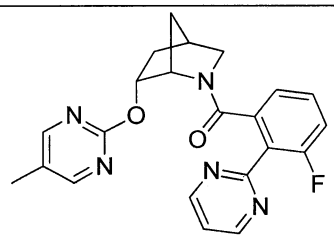
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
98		37	28	1200	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
99		11	10	725	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
100		13	12	1600	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
101		26	11	710	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
102		404		1600	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
103		>10000		>10000	(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

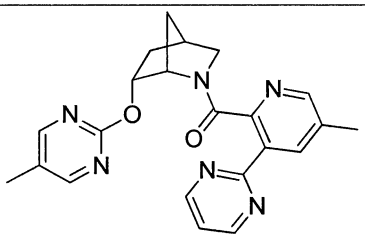
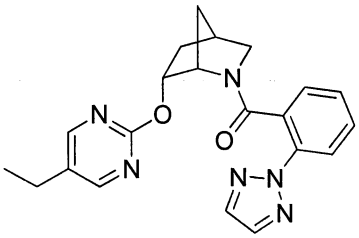
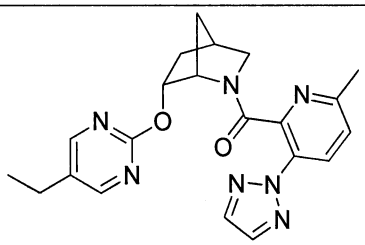
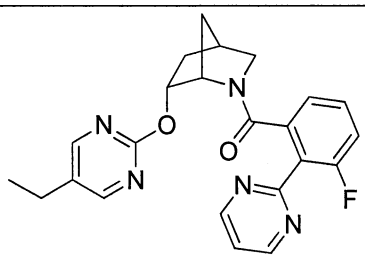
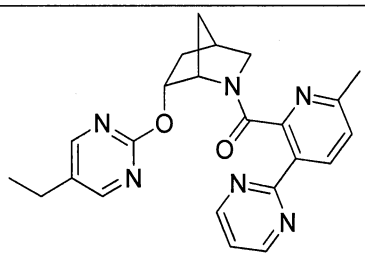
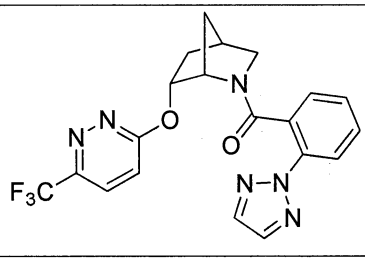
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
104		497		5000	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
105		119	337	>10000	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon
106		3	4	436	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
107		16	26	1960	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
108		8	31	776	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
109		6	5	442	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon

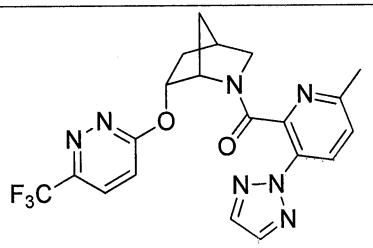
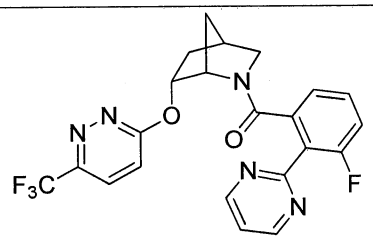
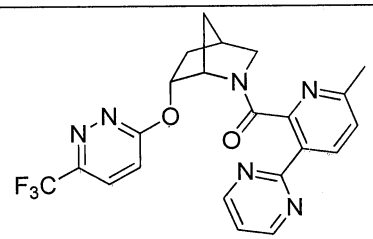
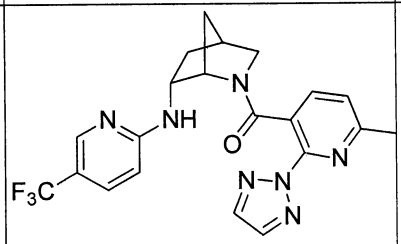
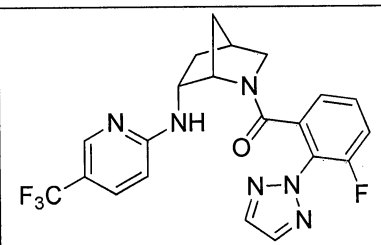
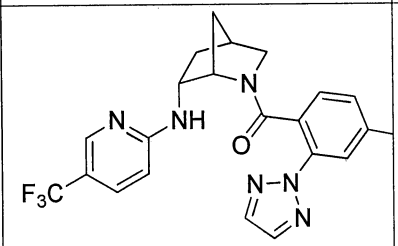
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
110		6	11	1200	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
111		5	5	458	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
112		8	10	459	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
113		17	14	984	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
114		11	23	668	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
115		7	8	852	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon

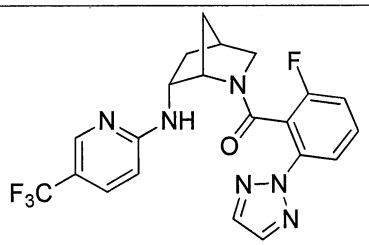
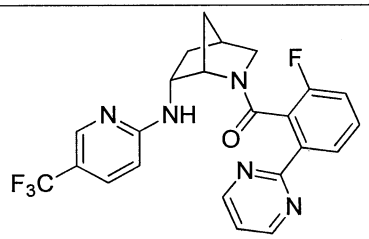
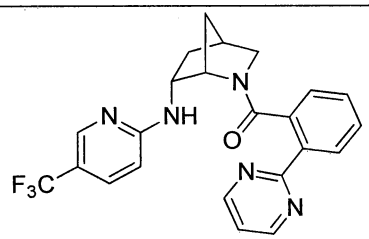
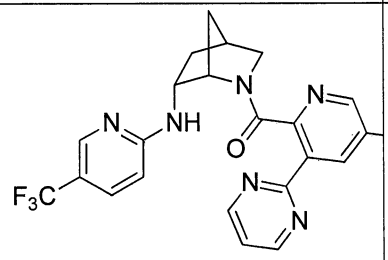
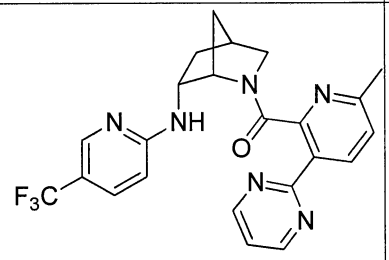
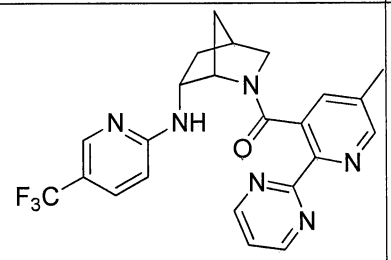
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
116		11	12	939	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
117		16	28	1600	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
118		133	105	1600	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
119		262		3600	((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
120		60	111	4100	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
121		10	11	50	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

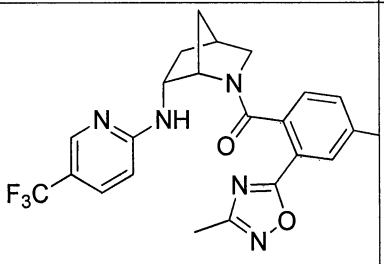
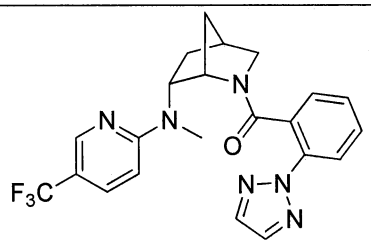
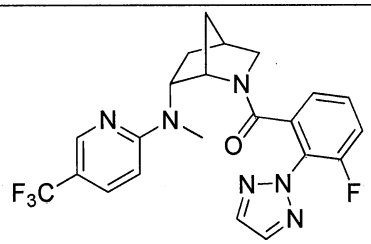
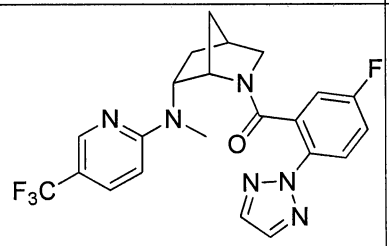
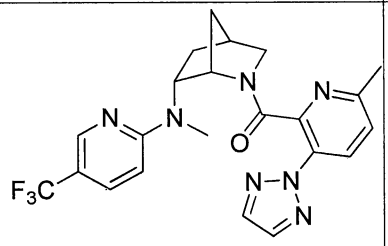
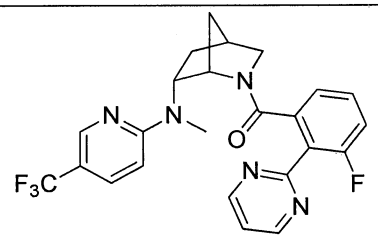
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
122		28	30	218	((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
123		11	10	149	((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
124		200	109	4500	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
125		220	88	5500	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
126		27	22	4200	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
127		116	143	>10000	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

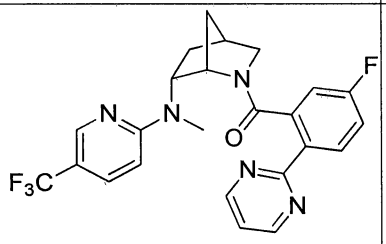
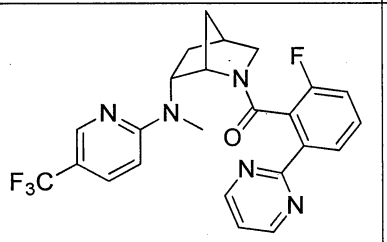
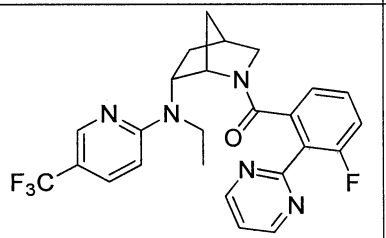
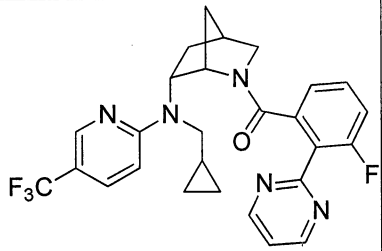
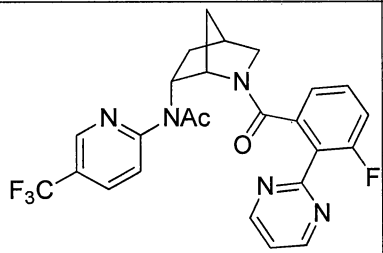
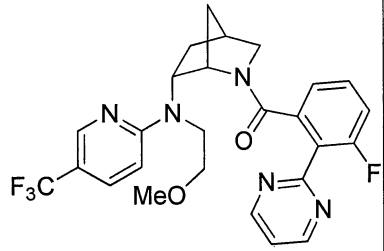
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
128		69	62	3800	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
129		53	47	4400	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
130		29	27	3500	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
131		140	132	2200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
132		425		6800	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
133		60	102	4200	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

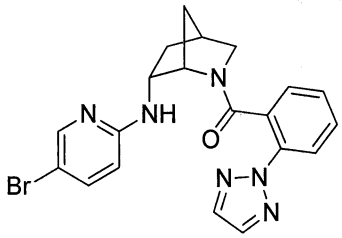
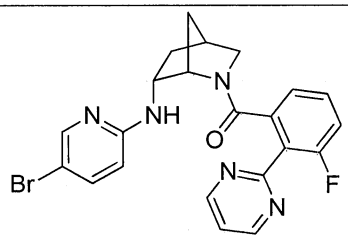
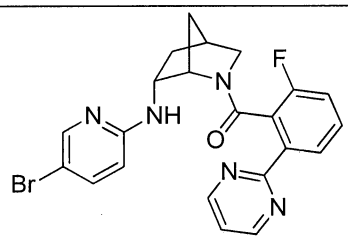
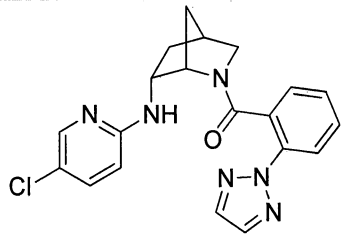
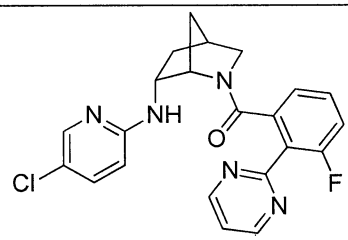
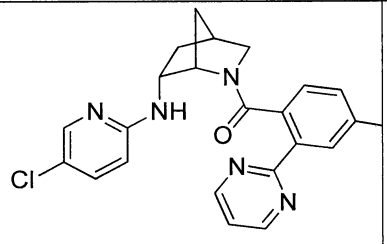
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
134		668		>10000	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
135		61	100	1200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
136		380		4700	((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
137		39	65	1700	((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
138		300		2700	((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
139		208	150	3700	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

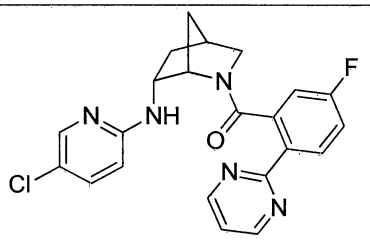
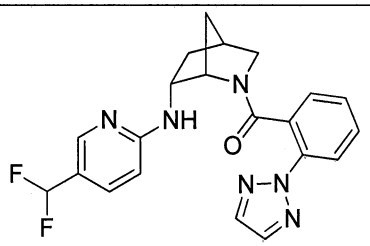
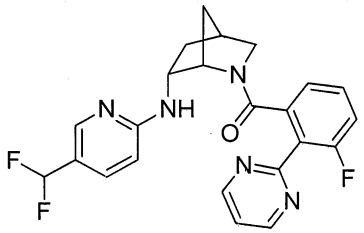
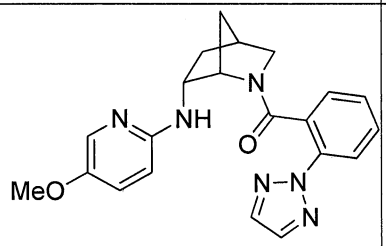
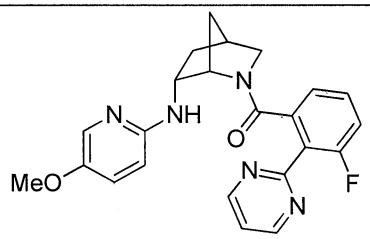
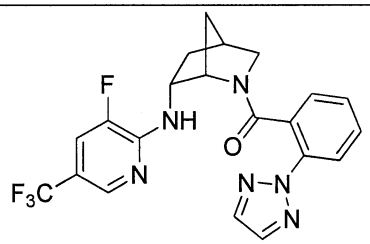
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
140		330		7700	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
141		208	348	>10000	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
142		376		7900	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
143		24	34	7300	(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
144		3	3	133	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
145		17	7	934	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

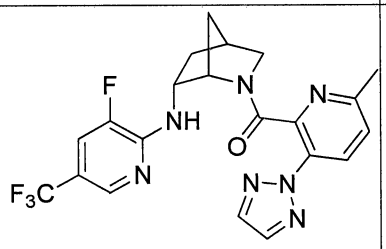
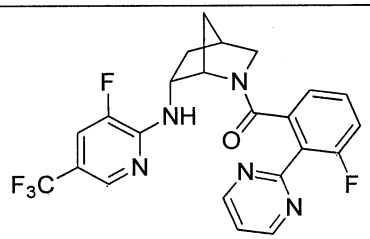
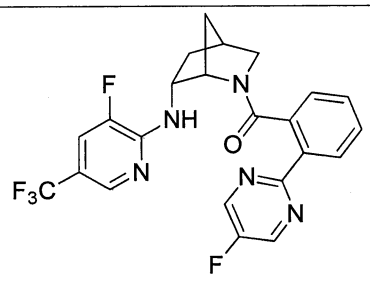
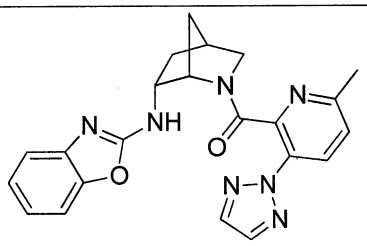
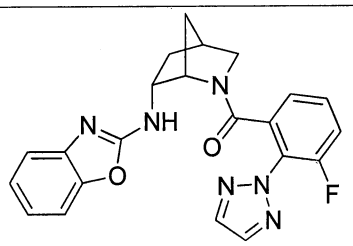
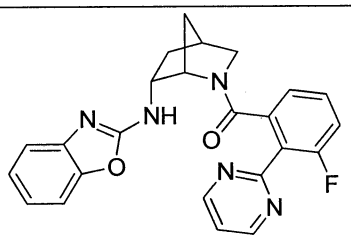
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
146		6	3	150	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
147		5	6	190	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
148		3	5	189	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
149		14	7	4600	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
150		13	9	88	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
151		21	47	5100	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

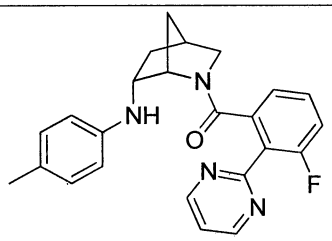
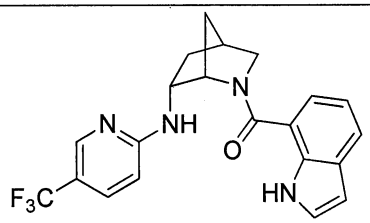
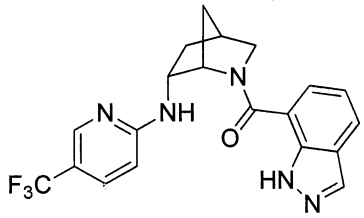
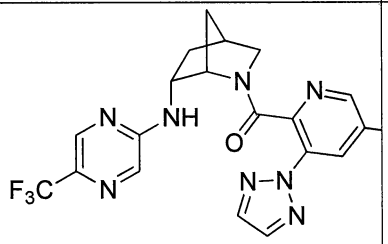
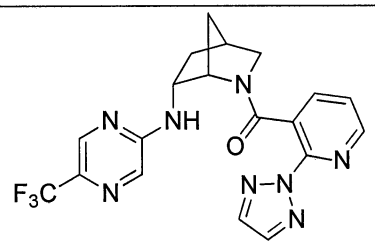
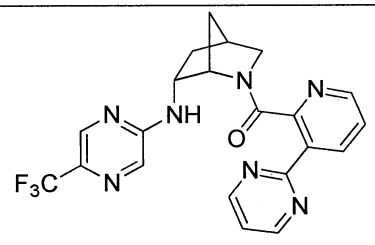
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
152		30	16	1600	(4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
153		3	3	342	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
154		4	6	329	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
155		5	3	303	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
156		7	5	274	((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
157		6	3	351	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

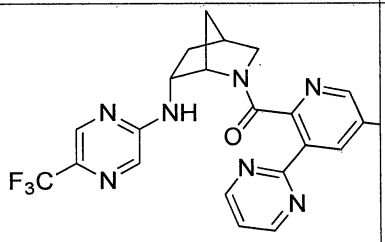
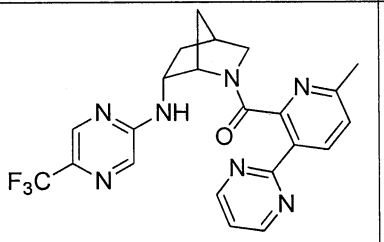
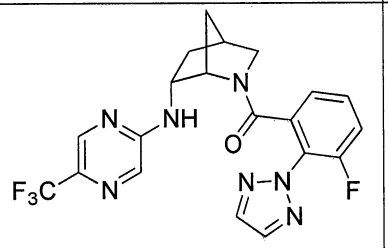
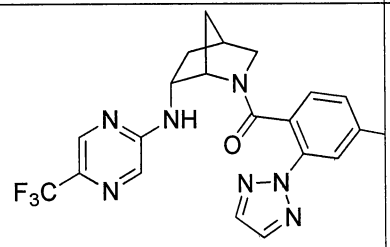
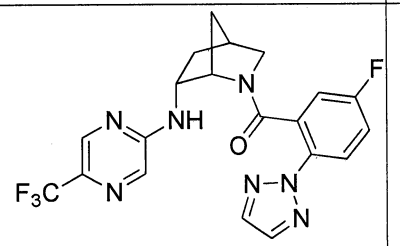
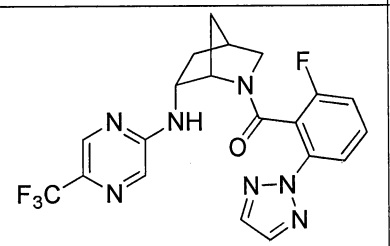
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
158		5	2	340	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
159		6	4	209	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
160		9	6	208	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
161		14	5	384	((1S,4S,6R)-6-((xyclopropylmetyl)(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
162		>10000		>10000	N-((1S,4R,6R)-2-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-yl)-N-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)axetamit
163		19	12	962	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((2-metoxyetyl)(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

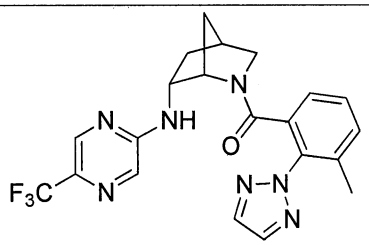
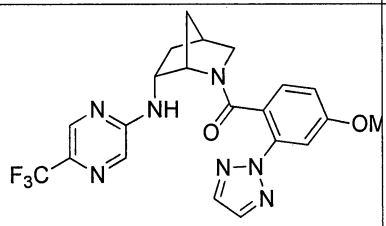
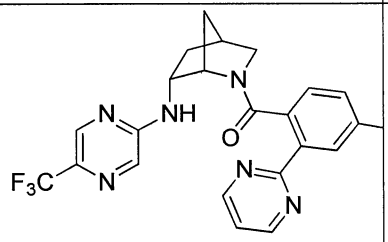
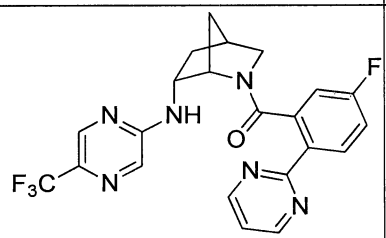
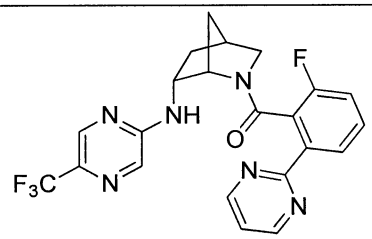
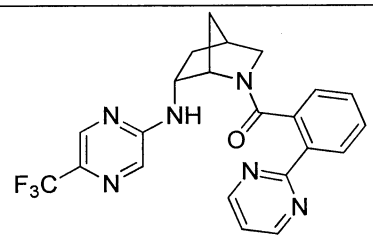
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
166		2	4	236	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
167		2	6	239	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
168		2	4	351	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
169		3	4	285	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
170		4	12	321	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
171		27	25	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon

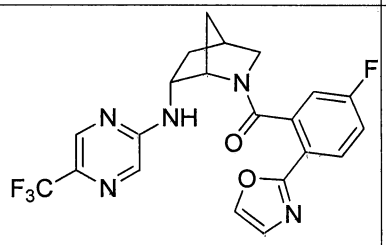
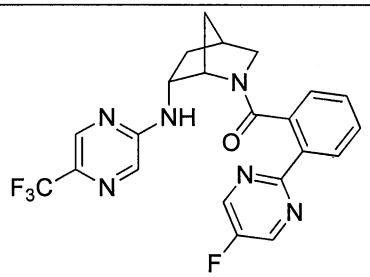
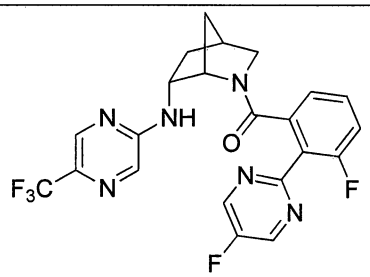
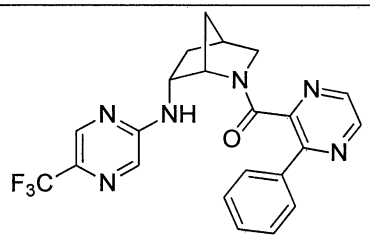
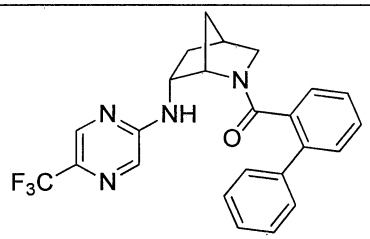
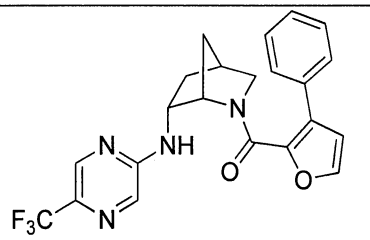
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
172		8	7	400	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
173		55	33	264	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
174		18	15	230	((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
175		170	191	844	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
176		56	52	1300	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
177		3	3	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

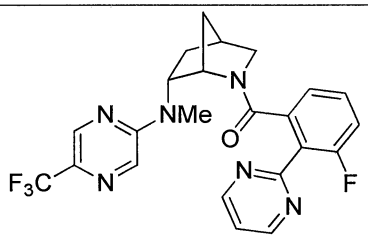
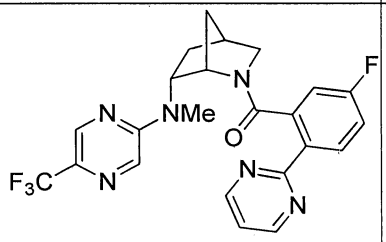
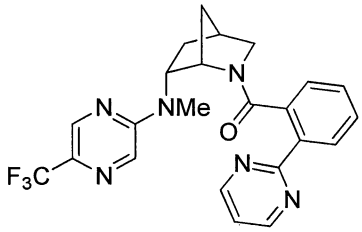
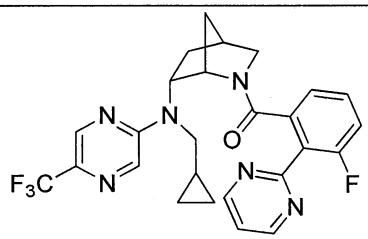
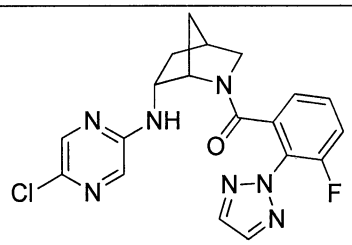
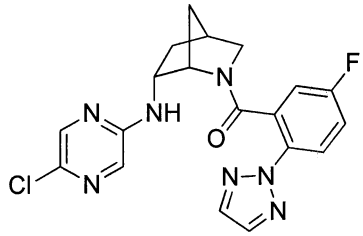
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
178		6	8	112	((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
179		5	5	217	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
180		6	5	380	((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
181		5	8	163	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
182		3	4	218	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
183		5	7	206	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon

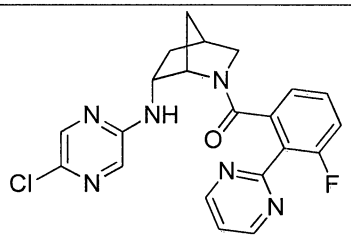
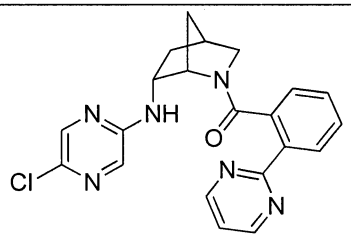
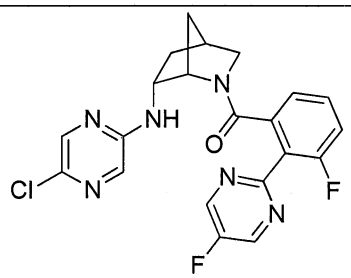
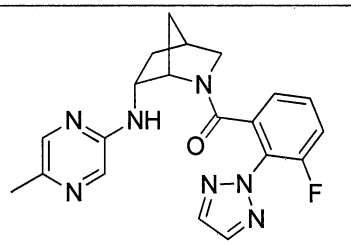
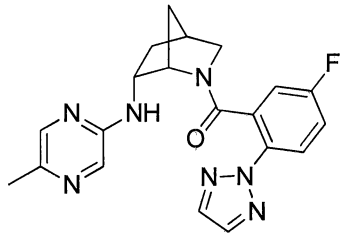
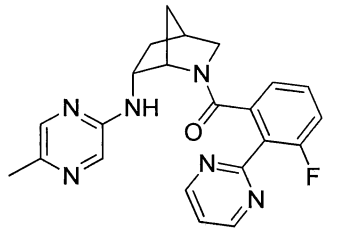
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
184		13	15	337	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(p-tolylamino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
185		27	33	146	(1H-indol-7-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
186		123	151	2700	(1H-indazol-7-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
187		28	30	1600	(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
188		191	210	>10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
189		14	11	678	(3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon.

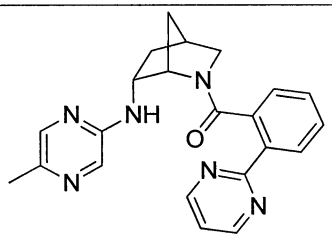
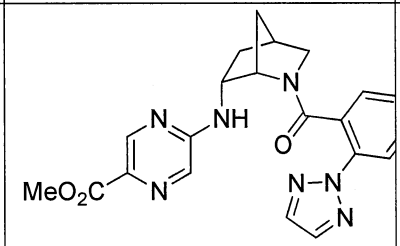
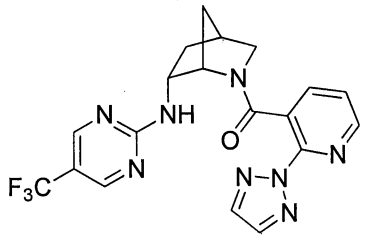
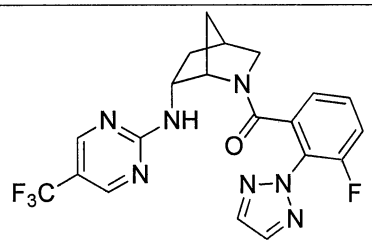
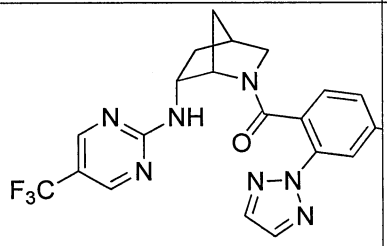
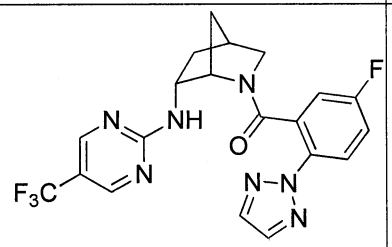
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
190		12	12	>10000	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
191		15	13	163	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
192		8	7	249	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
193		40	65	2000	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
194		8	8	241	((5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
195		9	8	199	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

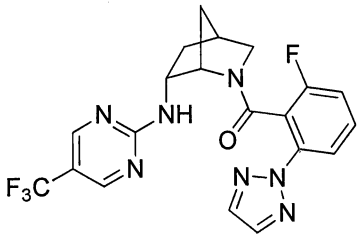
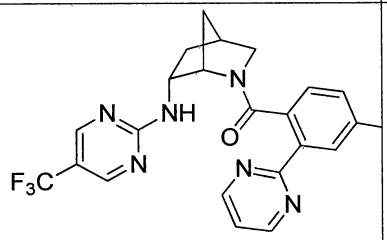
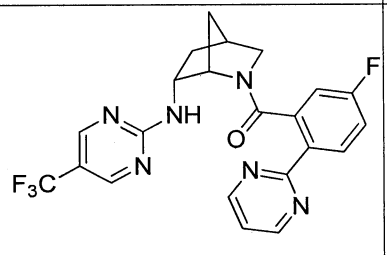
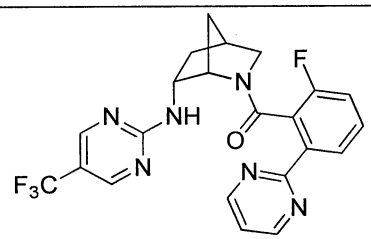
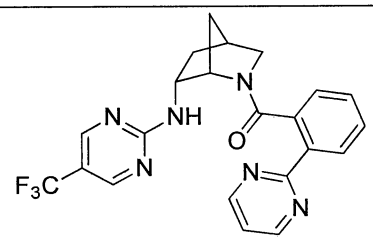
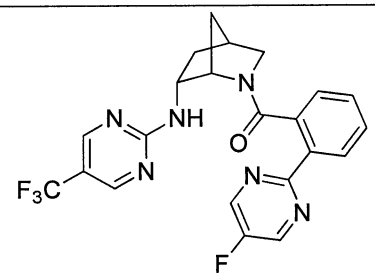
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
196		6	4	60	(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
197		93	39	9700	(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
198		11	9	1375	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
199		6	8	221	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
200		7	6	240	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
201		6	6	213	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

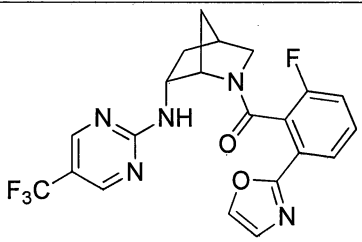
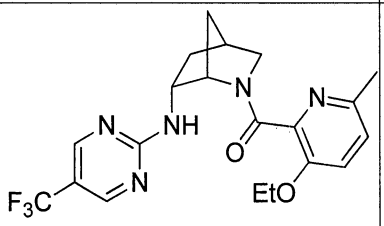
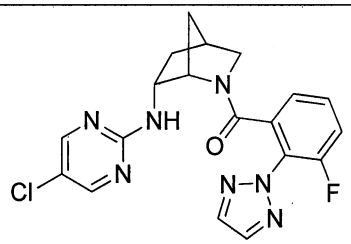
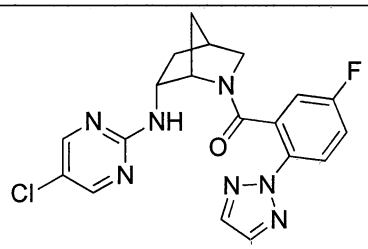
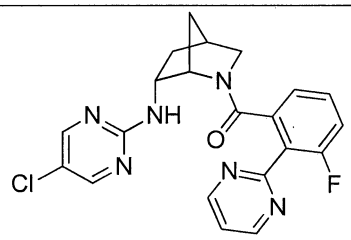
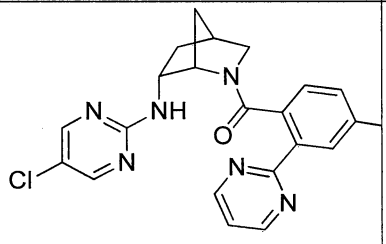
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
202		13	13	302	(5-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
203		9	9	545	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
204		9	9	960	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
205		51	35	846	(3-phenylpyrazin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
206		8	10	103	[1,1'-biphenyl]-2-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
207		143	127	611	(3-phenylfuran-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

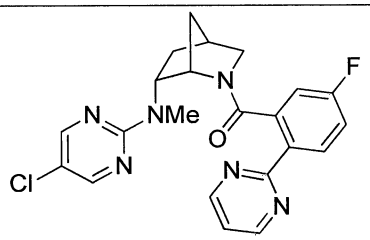
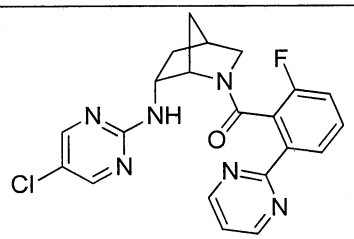
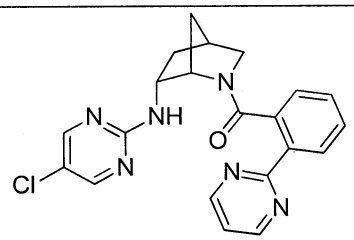
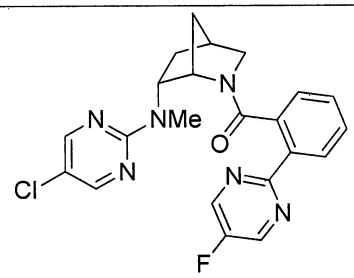
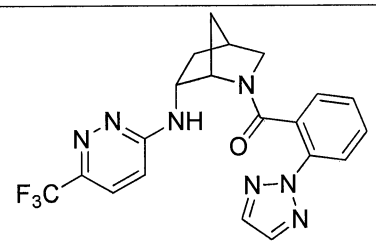
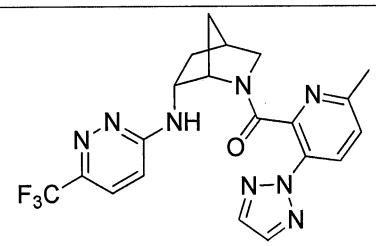
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
208		7	6	846	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
209		9	5	753	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
210		6	5	502	((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
211		31	16	1300	((1S,4S,6R)-6-((xyclopropylmetyl)(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
212		14	9	607	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
213		39	31	871	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon

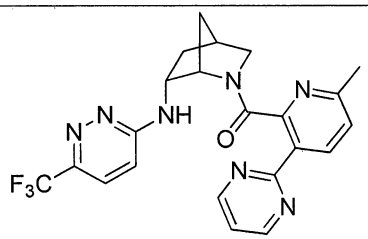
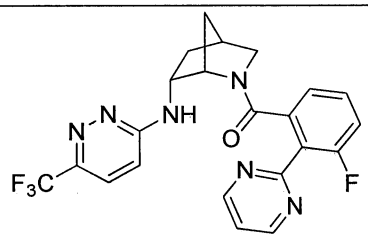
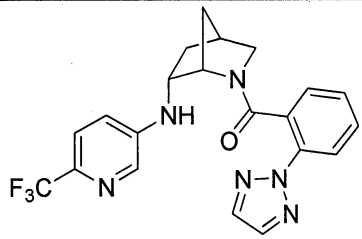
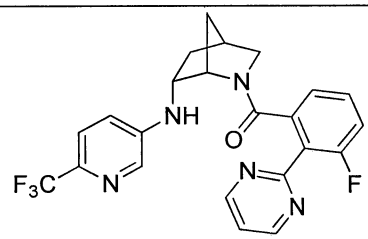
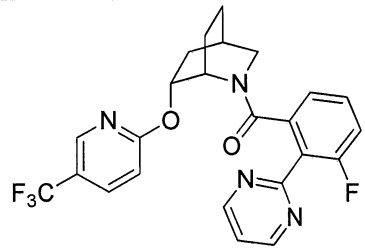
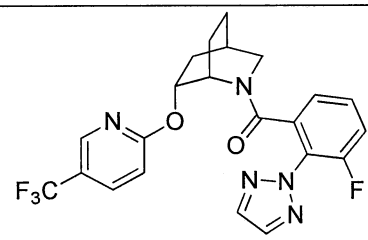
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
214		13	14	708	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
215		12	13	435	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
216		9	9	500	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
217		12	29	390	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
218		31	49	490	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
219		20	27	480	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

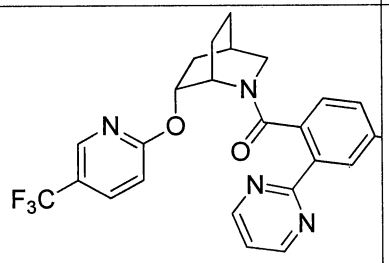
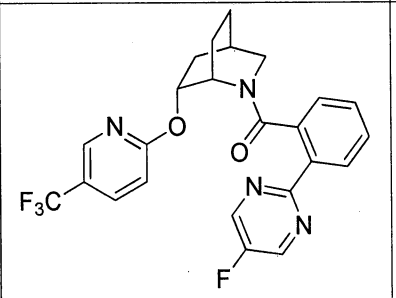
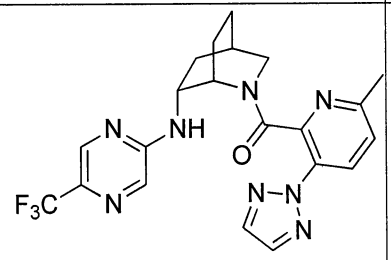
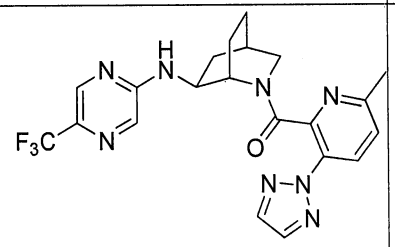
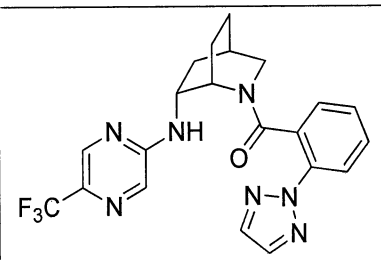
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
220		11	17	284	((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
221		2100		3000	Metyl 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-6-yl)amino)pyrazin-2-carboxylat
222		261		>10000	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
223		11	6	619	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
224		37	33	1900	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
225		20	16	800	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

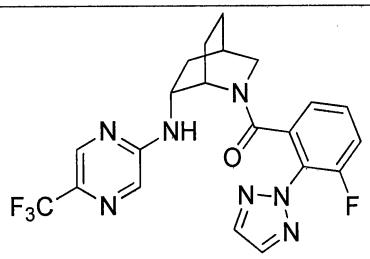
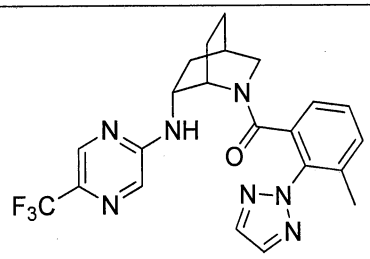
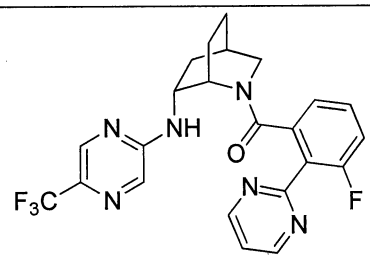
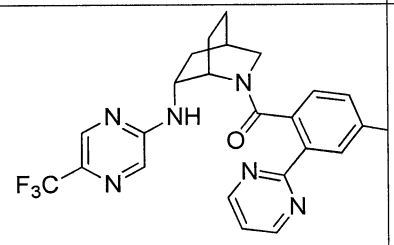
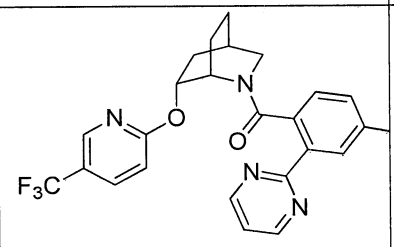
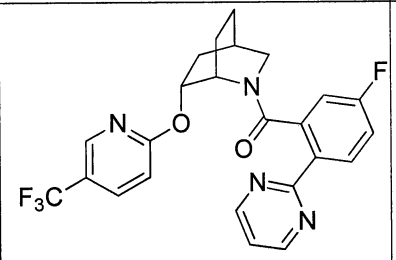
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
226		17	19	874	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
227		12	13	3100	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
228		11	9	544	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
229		9	11	724	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
230		4	4	470	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
231		9	12	1300	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

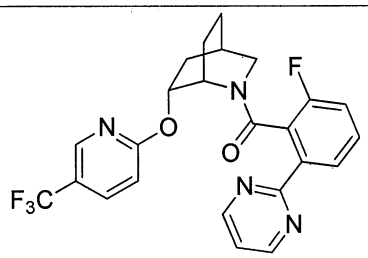
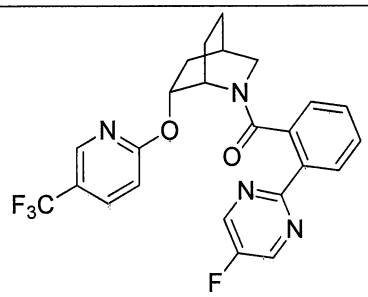
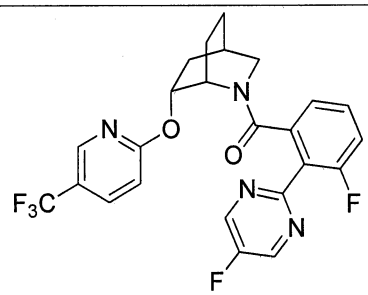
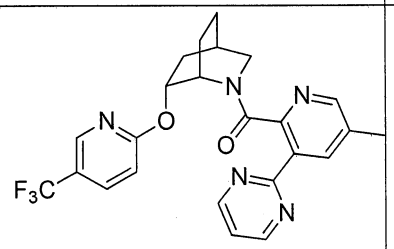
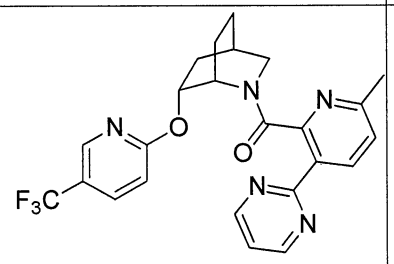
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
232		24	25	1352	(2-flo-6-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
233		280		1100	(3-etoxy-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
234		17	12	827	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
235		36	41	1300	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
236		10	9	1020	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
237		32	13	1900	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon

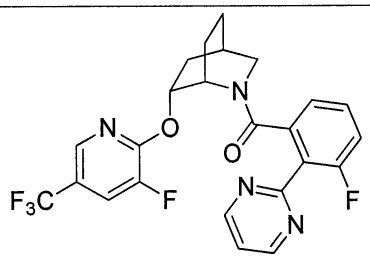
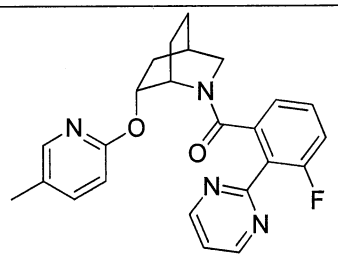
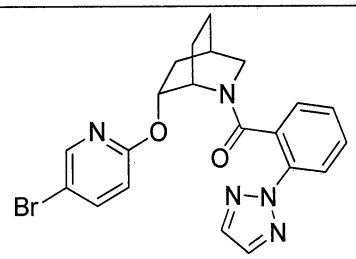
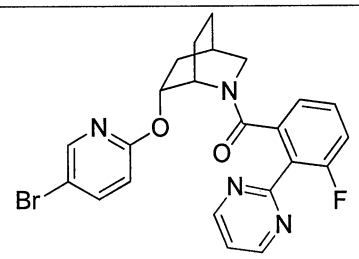
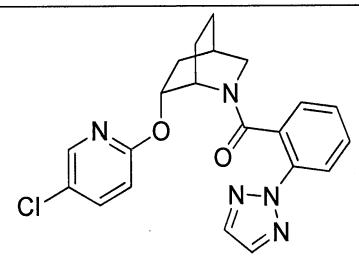
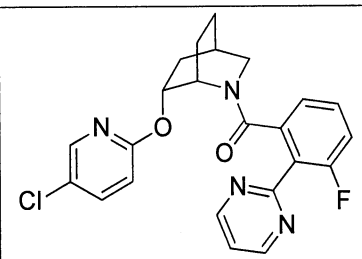
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
238		20	8	991	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
239		23	41	726	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
240		17	12	831	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
241		21	12	971	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
242		89	113	2100	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
243		112	131	1800	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

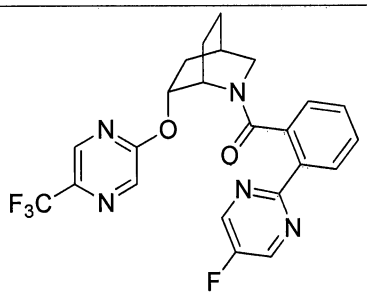
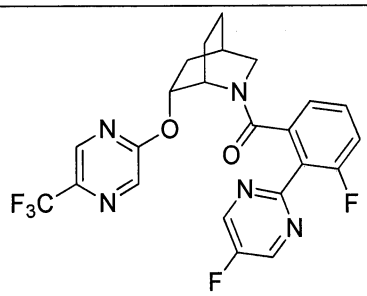
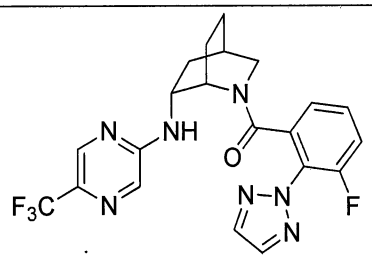
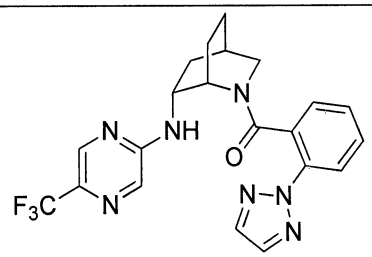
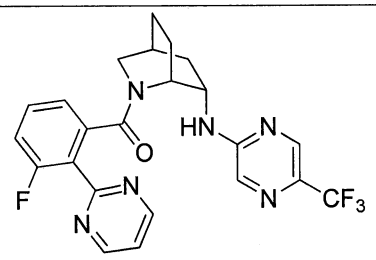
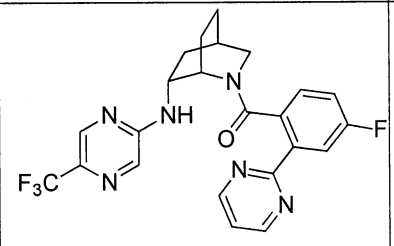
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
244		114	143	1700	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
245		65	53	4300	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
246		194	155	843	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
247		26	31	939	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
248		11	14	467	(R/S)-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
249		8	15	758	(R/S)-(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

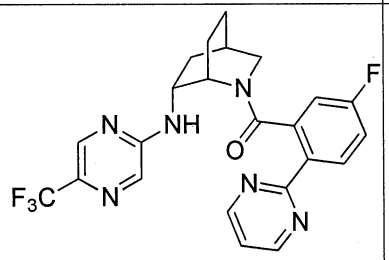
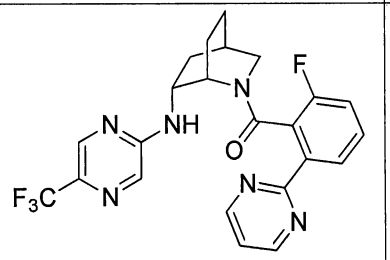
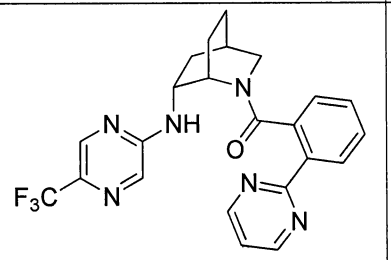
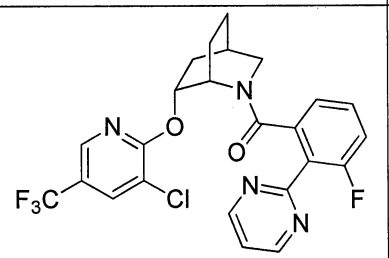
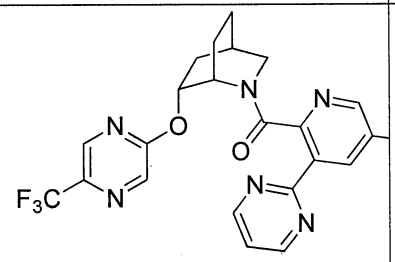
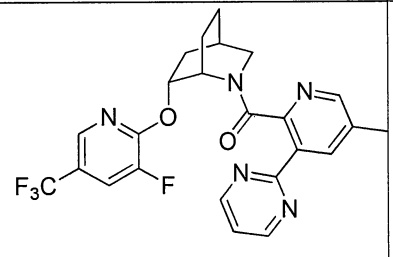
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
250		22	24	1800	(R/S)- (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
251		18	11	760	(R/S)- (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
252		13	14	312	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
253		>10000		>10000	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6S)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
254		12	10	307	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

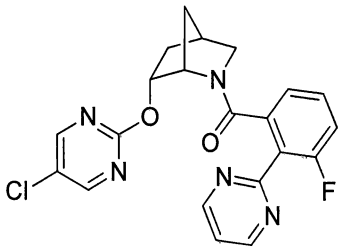
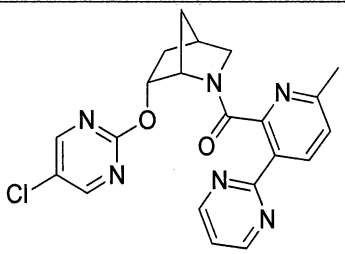
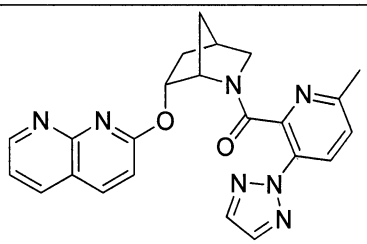
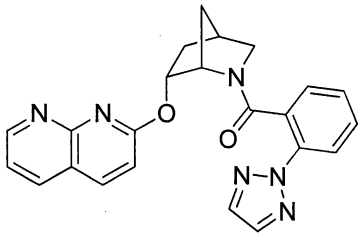
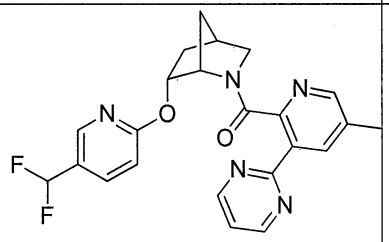
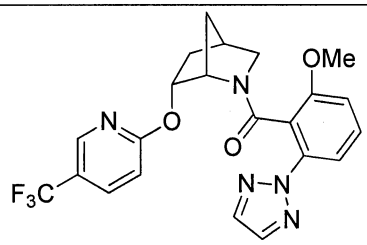
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
255		12	11	1000	(R/S)- (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
256		20	10	348	(R/S)- (3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
257		21	24	741	(R/S)- (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
258		26	17	2600	(R/S)- (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
259		16	19	865	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
260		11	10	294	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

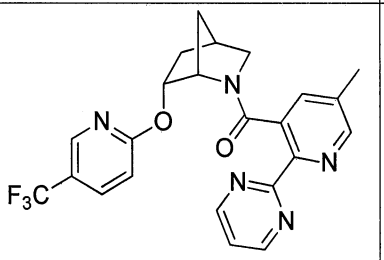
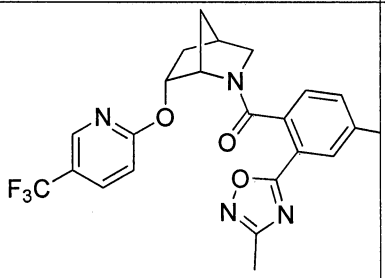
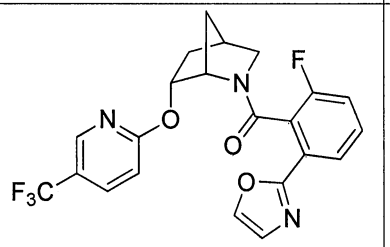
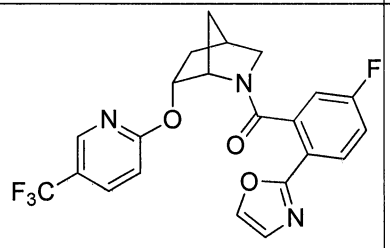
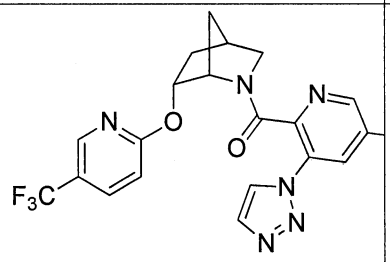
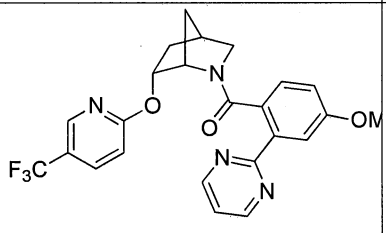
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
261		21	9	400	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
262		10	10	550	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
263		11	9	1100	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
264		10	16	>10000	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
265		14	19	306	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

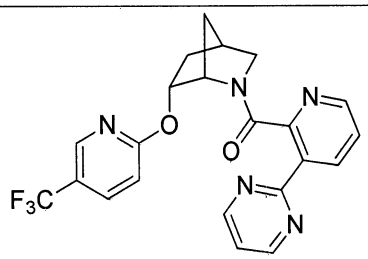
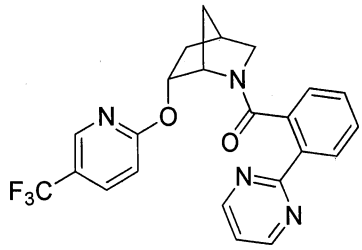
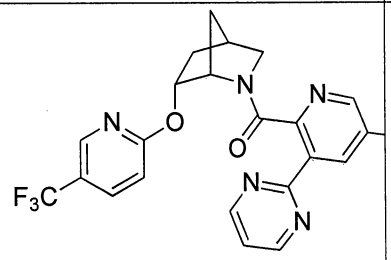
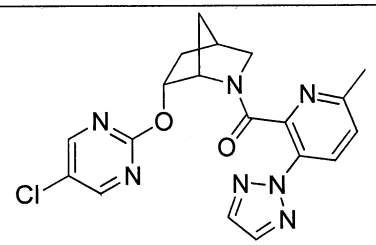
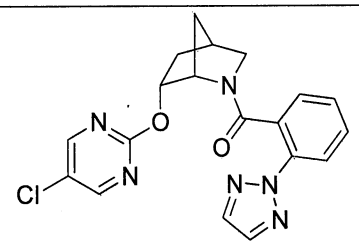
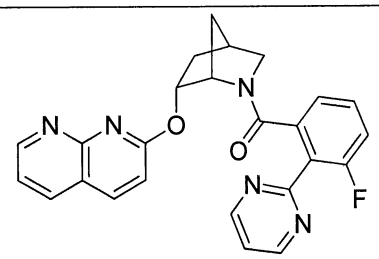
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
266		11	11	654	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
267		26	19	1100	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
268		5	4	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
269		4	5	363	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
270		4	3	200	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
271		7	8	452	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon

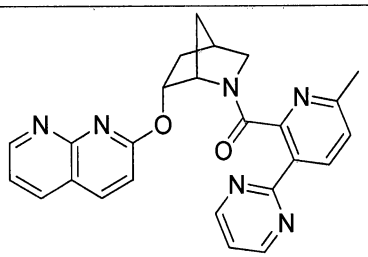
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
272		23	11	1400	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
273		44	16	3800	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
274		11	8	534	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
275		8	5	175	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
276		2700		>10000	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1R,4S,6S)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
277		17	15	998	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon

Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
278		14	7	243	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
279		11	13	177	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
280		7	4	189	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
281		5	19	336	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
282		81	65	>10000	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)metanon
283		21	27	>10000	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon

Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
284		45	47	5600	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon
285		117	215	6000	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
286		822		3100	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
287		155	226	2700	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon
288		29	39	5100	((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
289		14	24	207	(2-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

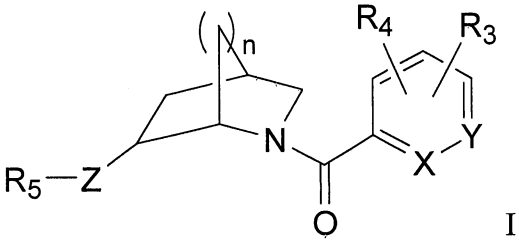
Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
290		97	188	>10000	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
291		43	82	4200	(4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
292		19	40	673	(2-flo-6-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
293		16	26	535	(5-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
294		166	580	1400	(5-metyl-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
295		19	34	5800	(4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon

Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
296		8	14	474	(3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
297		10	10	606	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
298		24	29	>10000	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
299					((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon
300		92	112	3700	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)metanon
301					((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon

Ví dụ số	Hợp chất	rOX1 K_i (nM)	hOX1 K_i (nM)	hOX2 K_i (nM)	Tên hợp chất
302					((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến hoặc biến thể đồng vị của chúng;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng;

trong đó:

X là N hoặc CR_1;

Y là N hoặc CR_2;

R_1 là H, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế đến hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl;

R_2 là H, alkyl, alkoxy, hoặc halo;

Z là NH, N–CH_3, N–CH_2CH_3, N–CH_2-xyclopropyl, N-C(=O)CH_3, N–$CH_2CH_2OCH_3$ hoặc O;

R_3 là H, alkyl, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế đến hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl;

R_4 là H hoặc alkyl;

hoặc R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh;

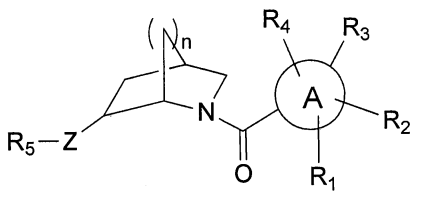
R_5 là phenyl, pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl, trong đó pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl,

naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế đến hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkoxy, hydroxymetyl và alkyl; và

n là 1 hoặc 2,

trong đó "alkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch hoặc nhóm hydrocarbon đơn vòng, không thơm có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

2. Hợp chất có công thức IA:



IA

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến hoặc biến thể đồng vị của chúng;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng;

trong đó:

vòng A là vòng heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, thiazolyl, imidazothiazolyl và pyrazinyl;

R_1 là H, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl, hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế bằng đến hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl;

R_2 là H, alkyl, alkoxy, hoặc halo;

Z là NH, N–CH_3, N–CH_2CH_3, N–CH_2-xyclopropyl, N-C(=O)CH_3, N–$CH_2CH_2OCH_3$ hoặc O;

R_3 là H, alkyl, alkoxy, halo, triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, phenyl, hoặc pyrazolyl, trong đó triazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl,

pyridyl, phenyl hoặc pyrazolyl tùy ý được thế đến hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo và alkyl;

R_4 là H hoặc alkyl;

hoặc R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng aryl 6 cạnh hoặc vòng heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh;

R_5 là pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl, trong đó pyridyl, pyrazinyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, naphtyridinyl hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế đến hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, alkoxy, hydroxymetyl và alkyl; và

n là 1 hoặc 2,

trong đó "alkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch hoặc nhóm hydrocarbon đơn vòng, không thơm có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

(i) X là CR_1 và Y là CR_2,

(ii) X là CR_1 và Y là N, hoặc

(iii) X là N và Y là CR_2.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Z là NH hoặc O.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R_1 là alkoxy, halo, triazolyl, hoặc pyrimidinyl.

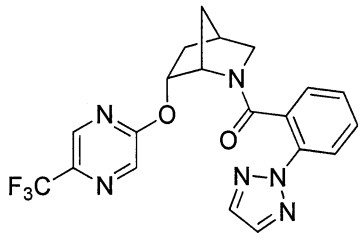
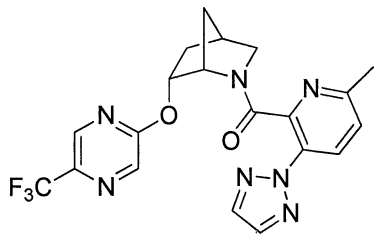
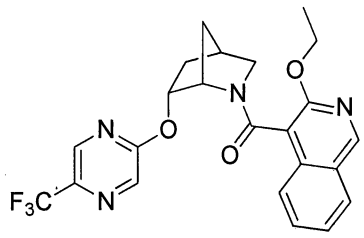
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R_2 là H hoặc halo.

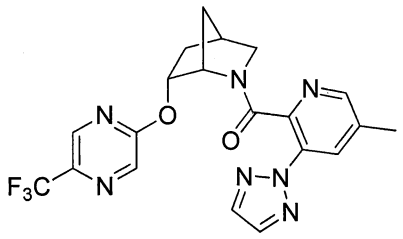
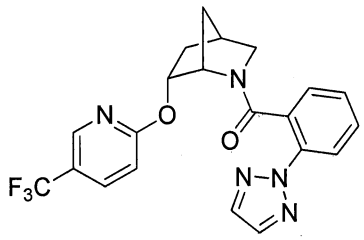
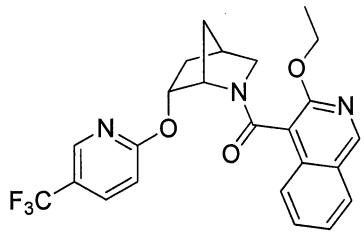
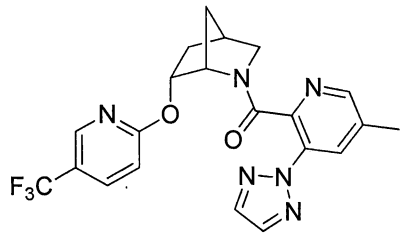
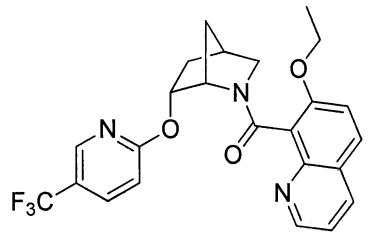
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó halo là F.

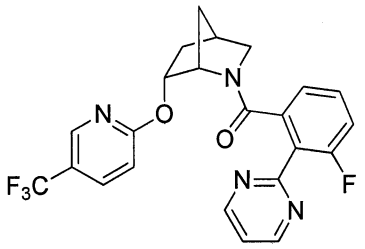
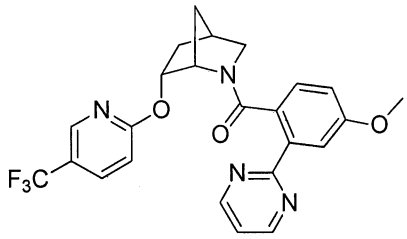
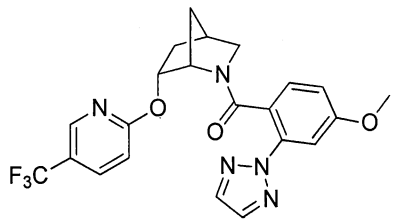
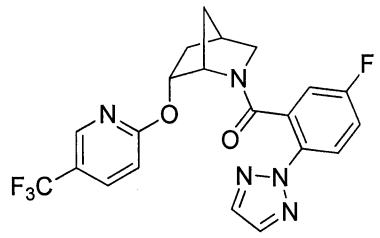
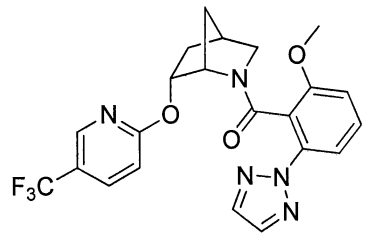
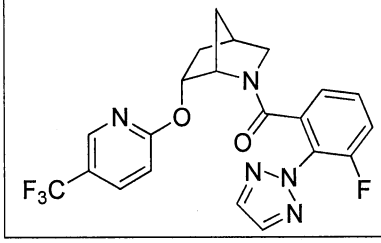
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_3 là H hoặc halo.

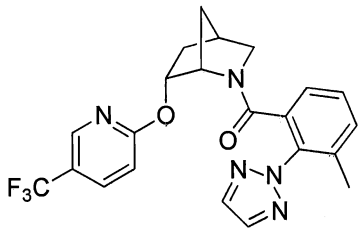
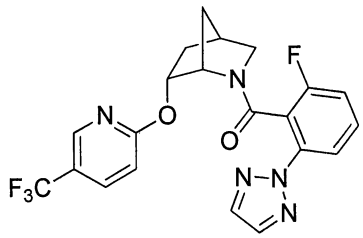
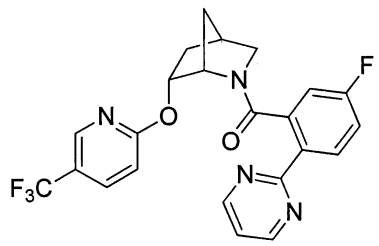
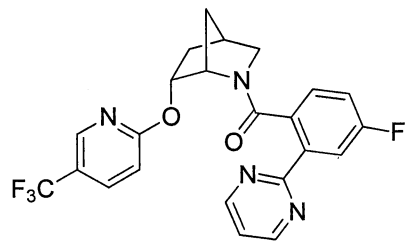
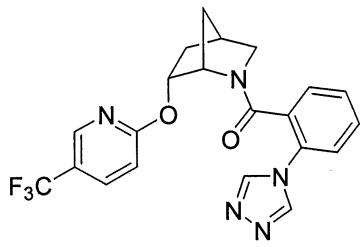
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_4 là H.

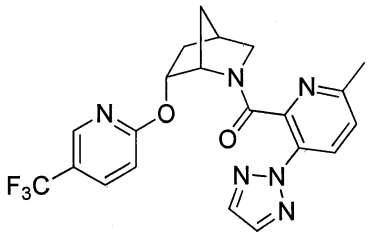
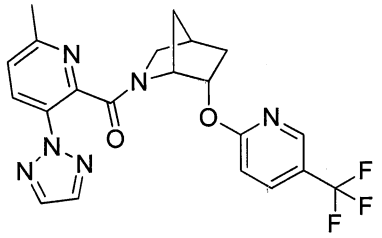
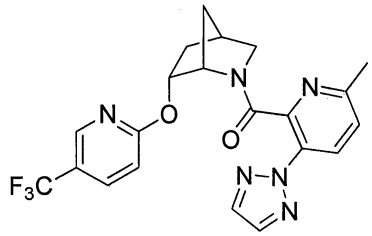
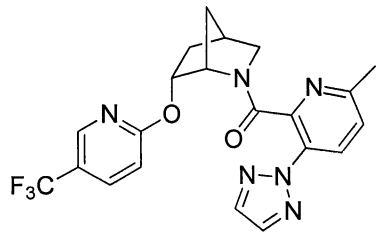
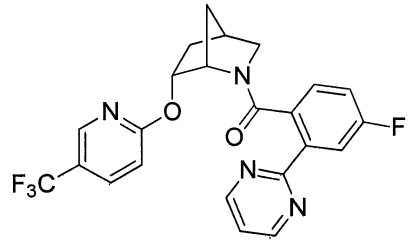
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_5 là pyridyl, tùy ý được thế bằng halo hoặc alkyl, hoặc pyrazinyl, tùy ý được thế bằng halo hoặc alkyl.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R_5 là pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng halo hoặc alkyl.
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó alkyl là trihaloalkyl.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó n là 1.
14. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:

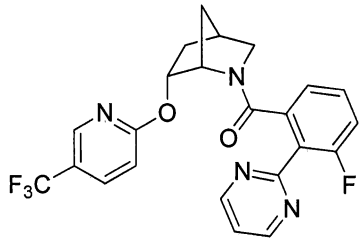
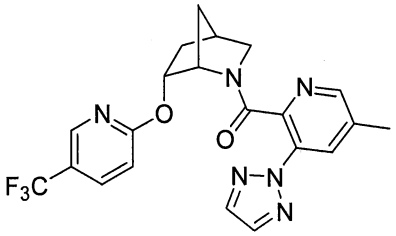
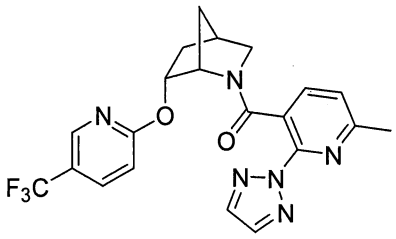
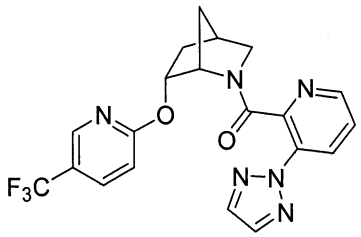
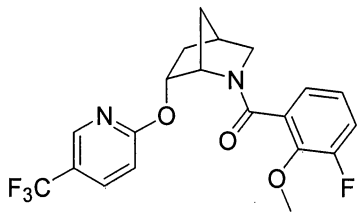
	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(3-etoxyisoquinolin-4-yl)((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

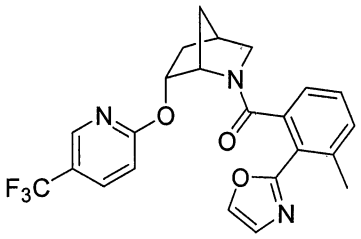
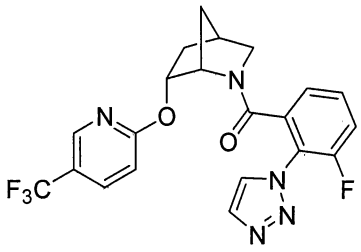
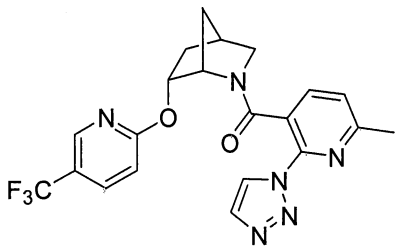
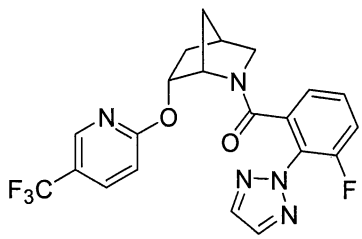
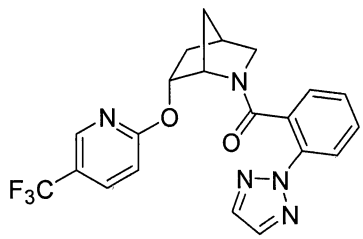
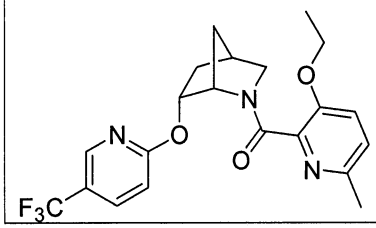
	(R/S)-5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(3-etoxyisoquinolin-4-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(7-etoxyquinolin-8-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

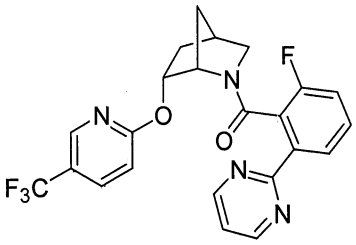
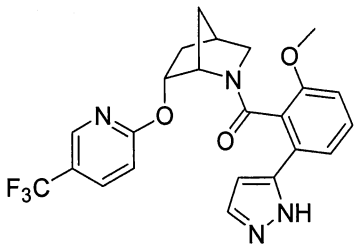
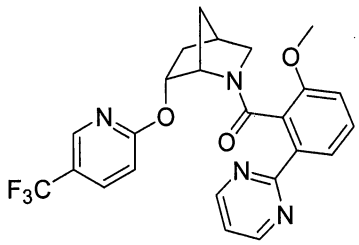
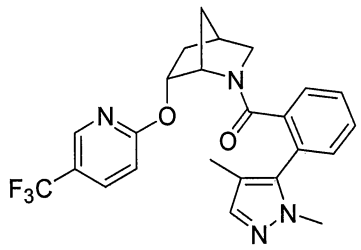
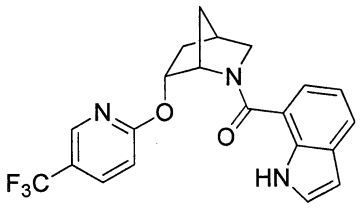
	(R/S)-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-2-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

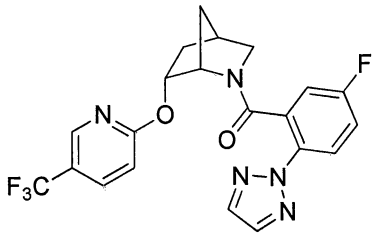
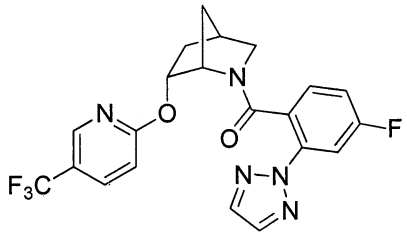
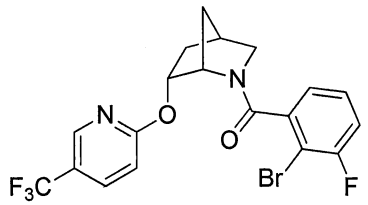
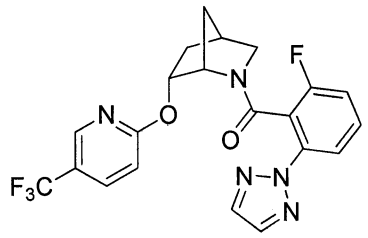
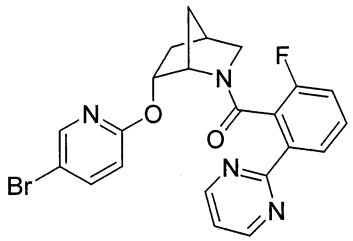
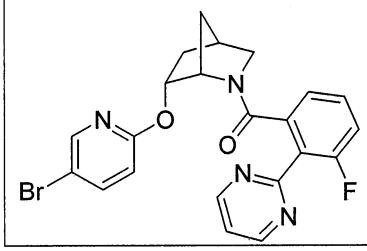
	yl)metanon;
	(R/S)-(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

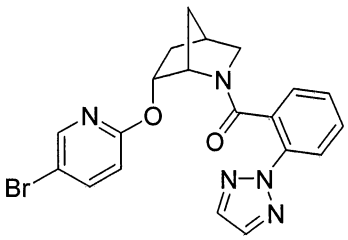
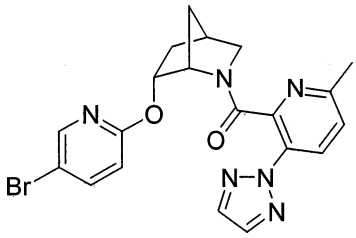
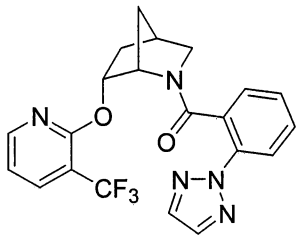
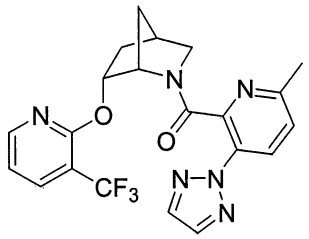
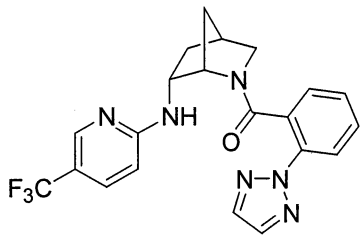
	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1R,4S,6S)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

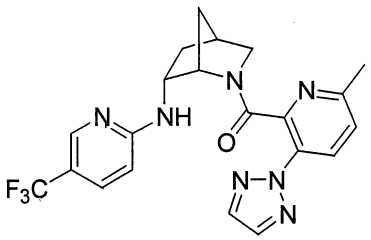
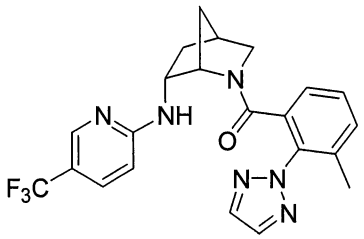
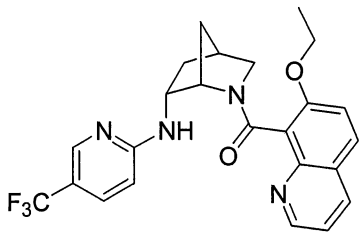
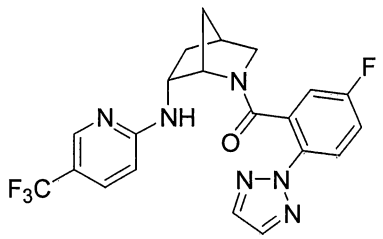
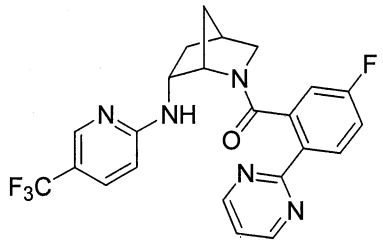
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-metoxyphenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

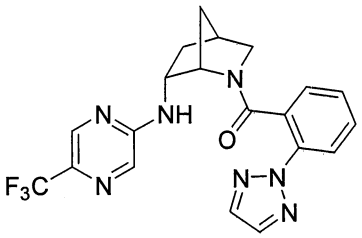
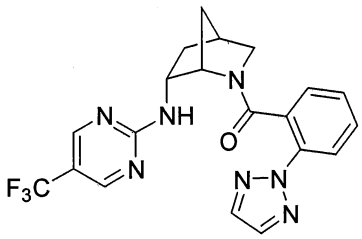
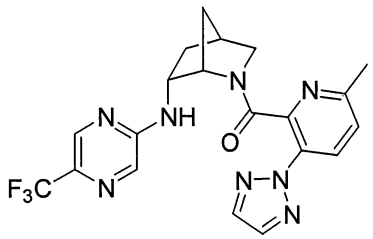
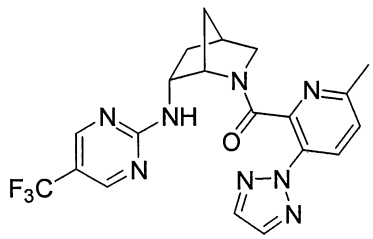
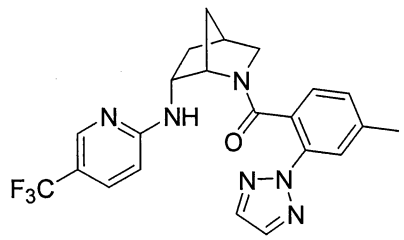
	(3-metyl-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-etoxy-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-

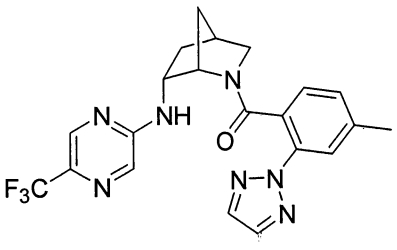
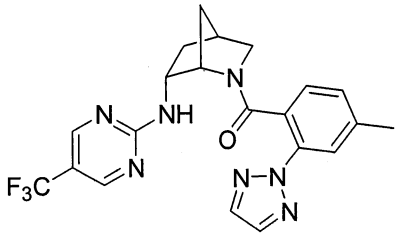
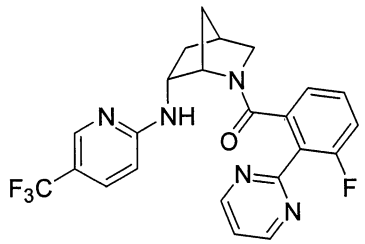
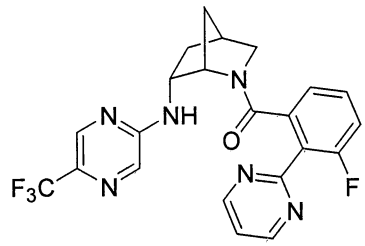
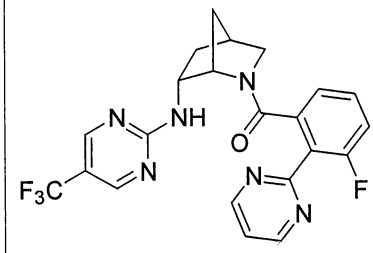
	2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-metoxy-6-(1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(1H-indol-7-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

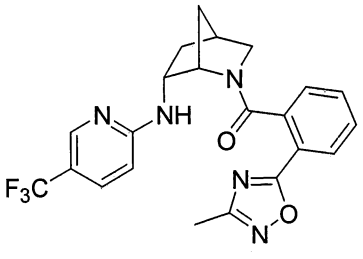
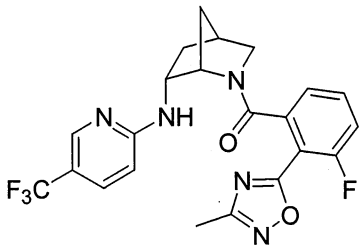
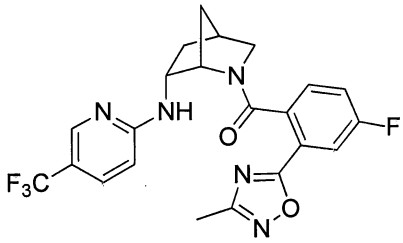
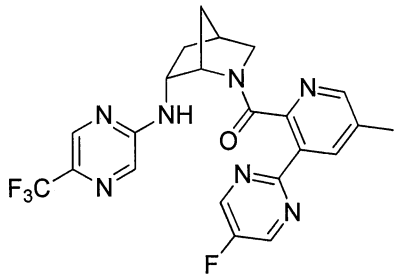
	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-brom-3-flophenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-

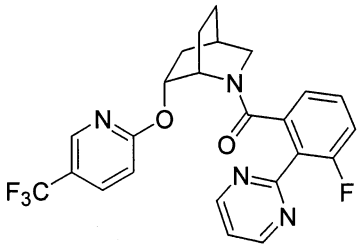
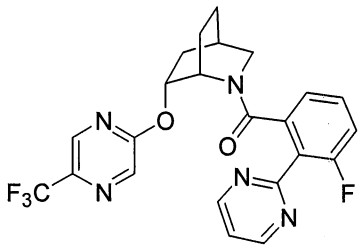
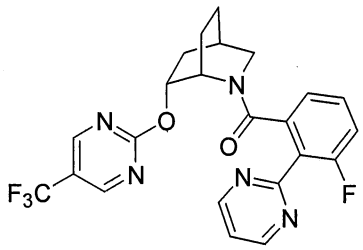
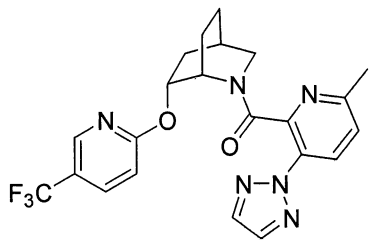
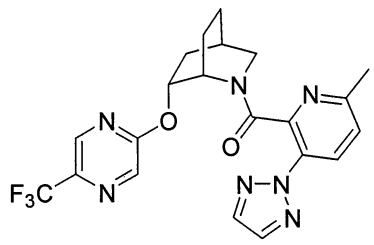
	yl)phenyl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

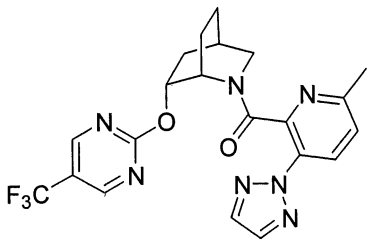
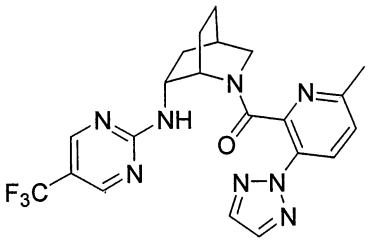
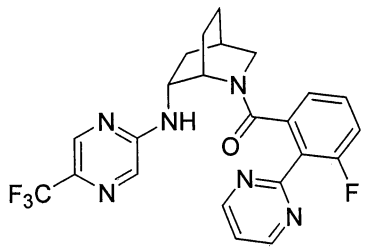
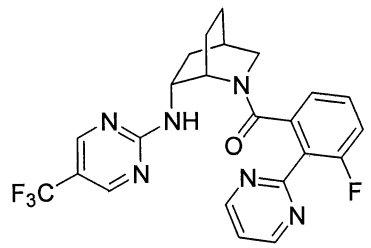
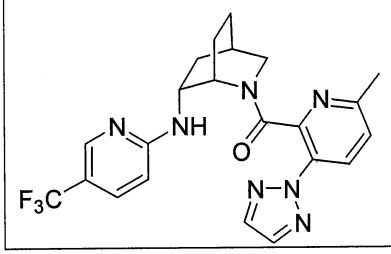
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(7-etoxyquinolin-8-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

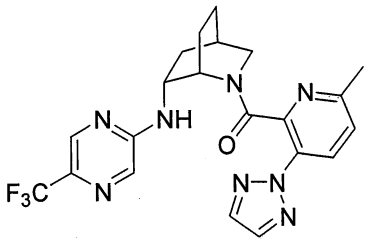
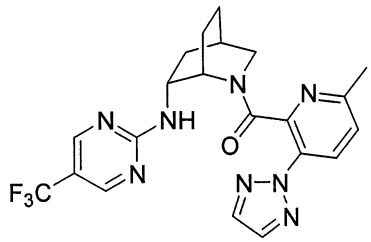
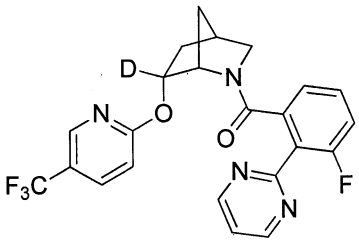
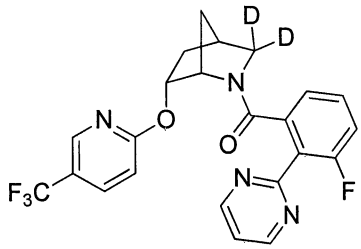
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

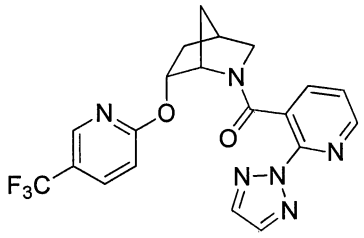
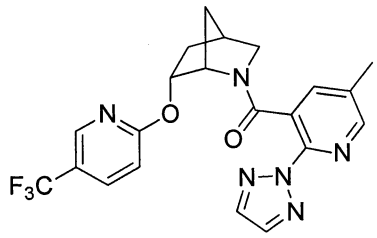
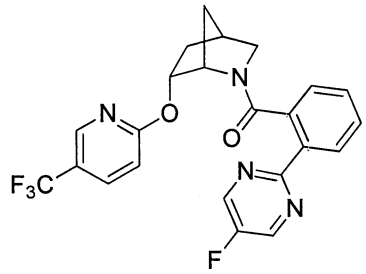
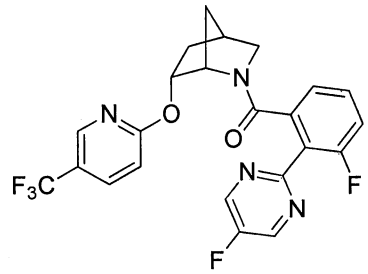
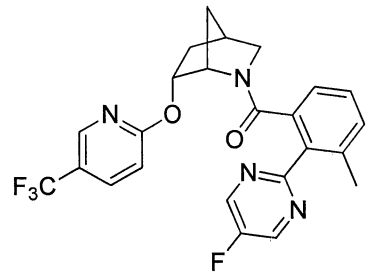
	(4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

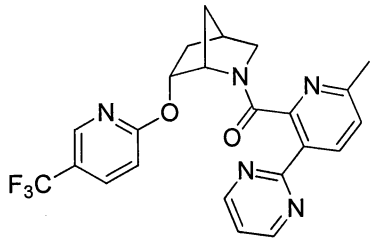
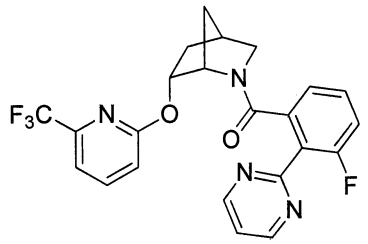
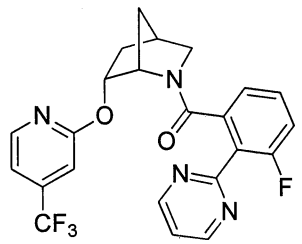
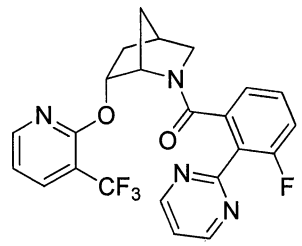
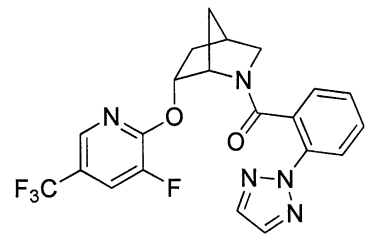
	(2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

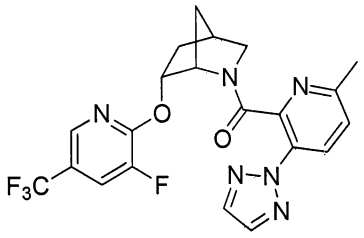
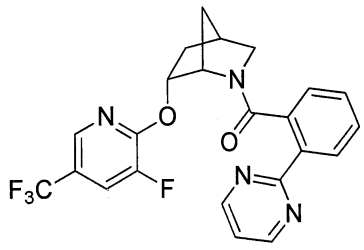
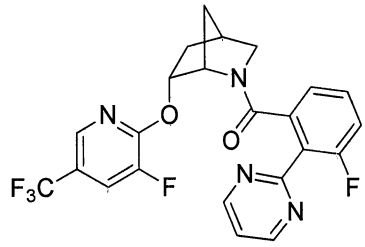
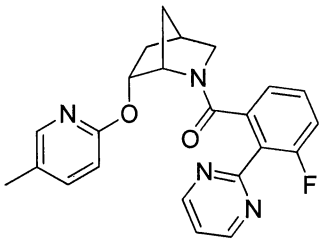
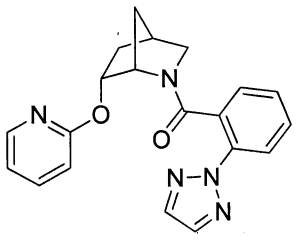
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

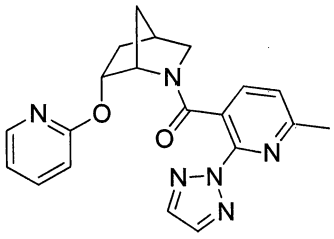
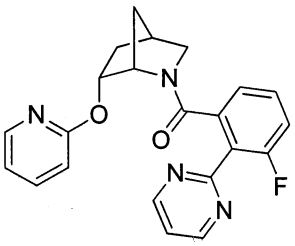
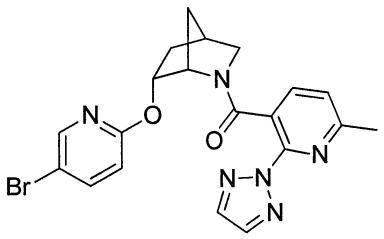
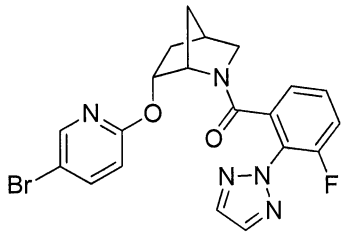
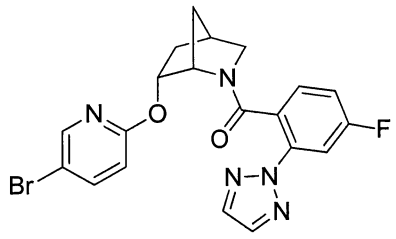
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-

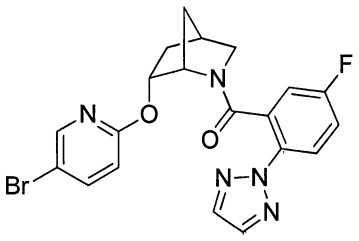
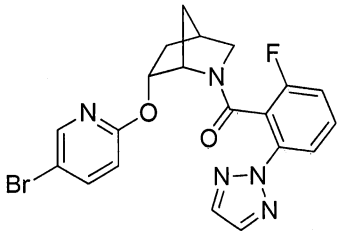
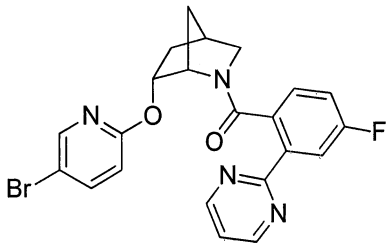
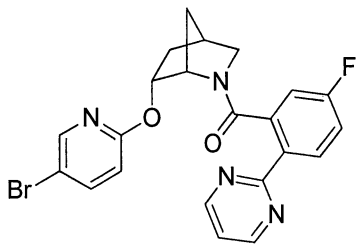
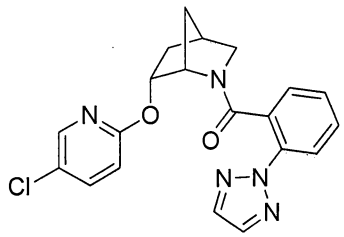
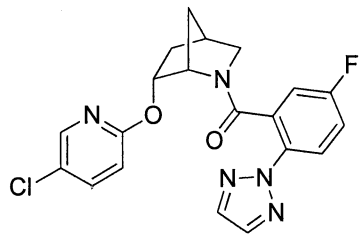
	yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-(6-^{2}H)-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]- (3-^{2}H, ^{2}H)-heptan-2-yl)metanon;

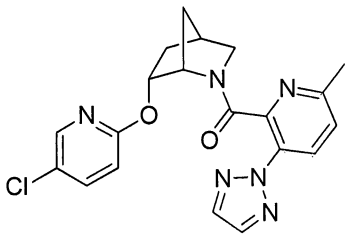
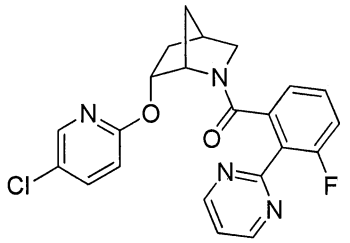
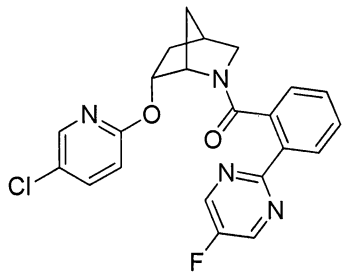
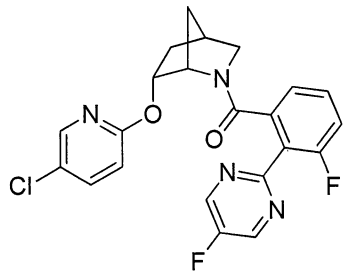
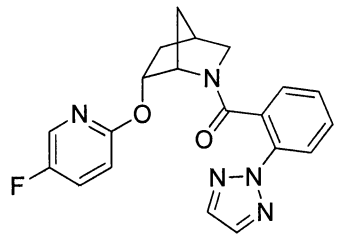
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

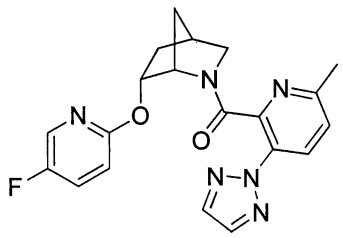
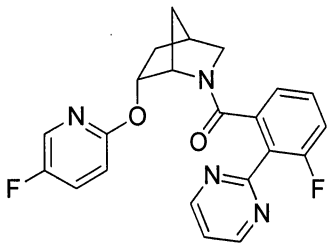
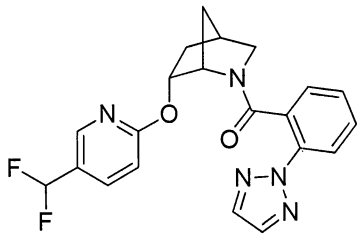
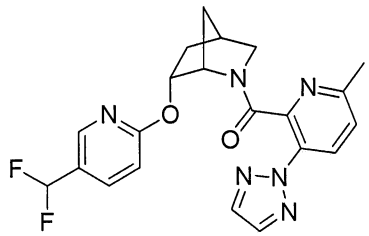
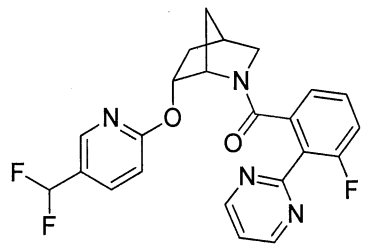
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((4-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

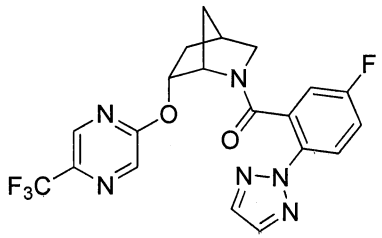
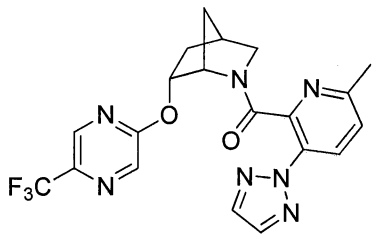
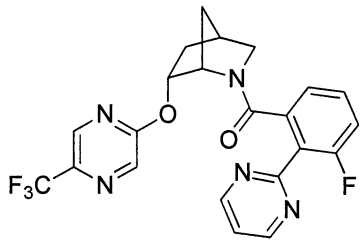
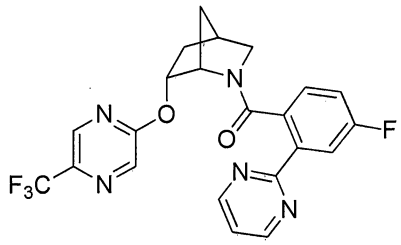
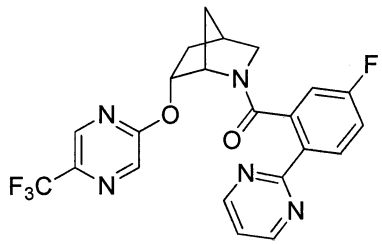
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

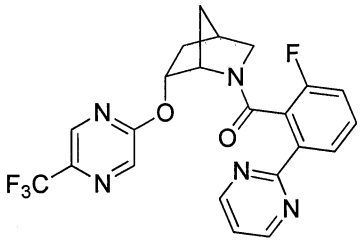
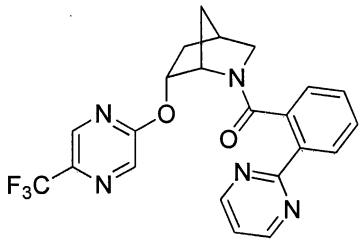
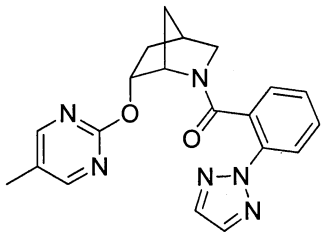
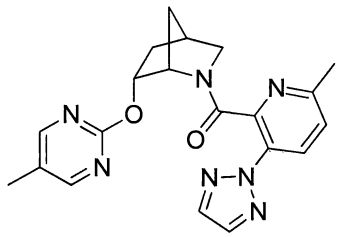
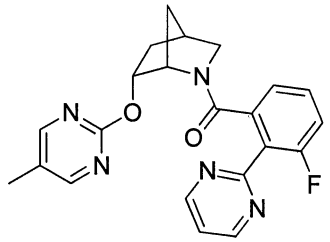
	(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

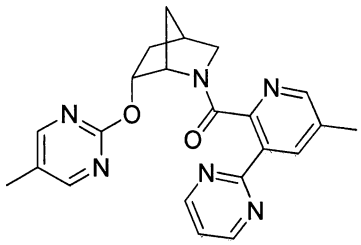
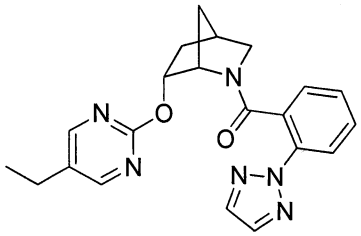
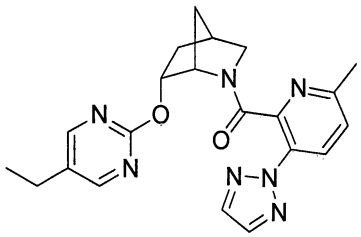
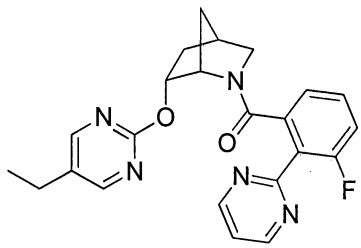
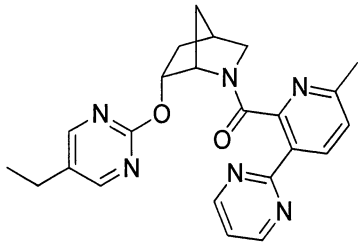
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-

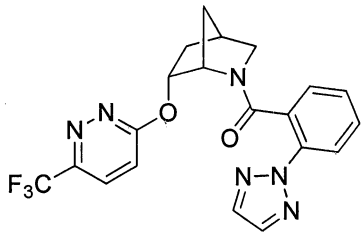
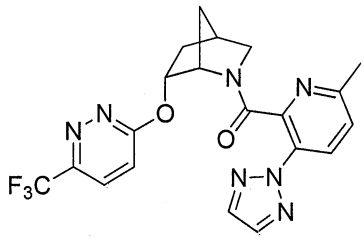
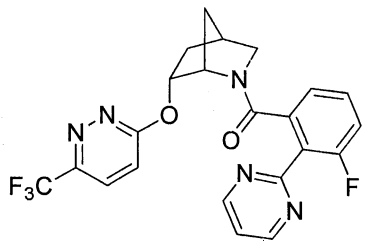
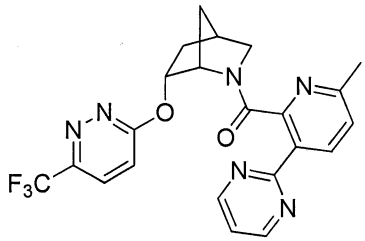
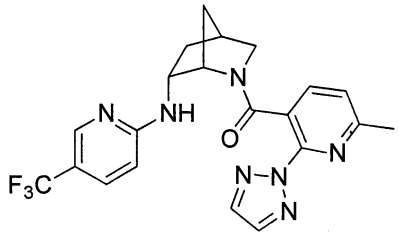
	2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

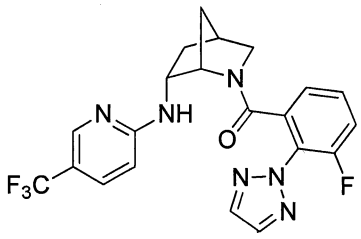
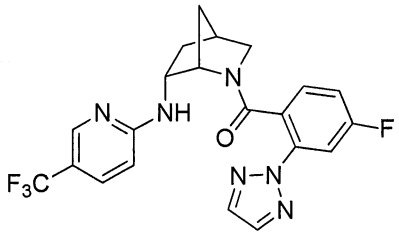
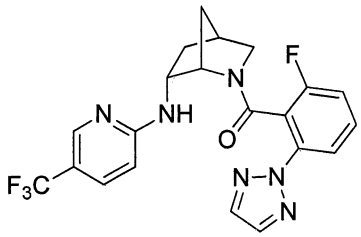
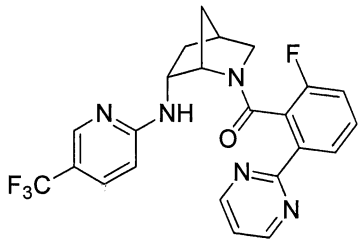
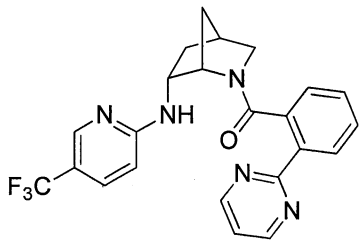
	((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-flopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

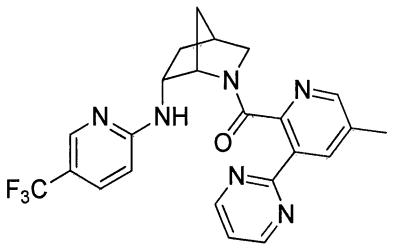
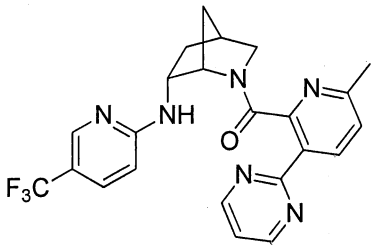
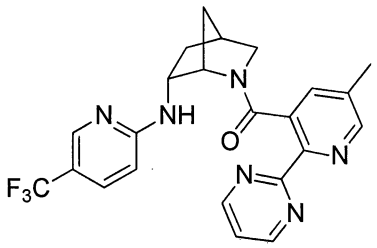
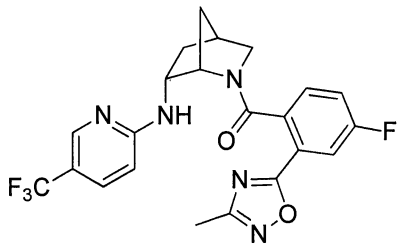
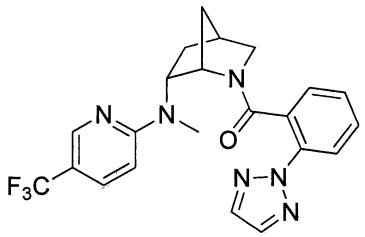
	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

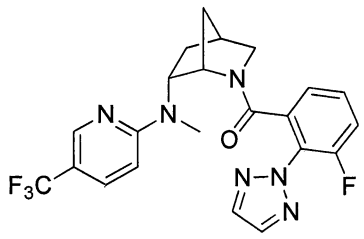
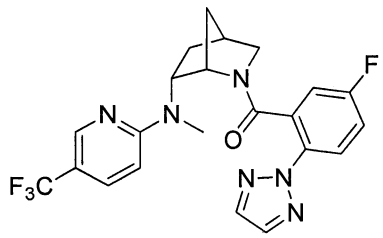
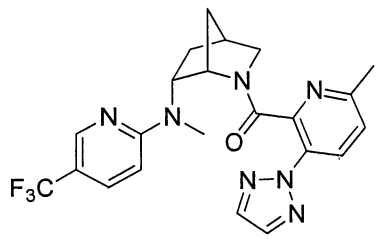
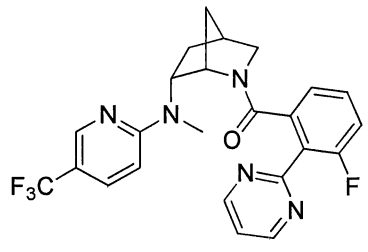
	yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

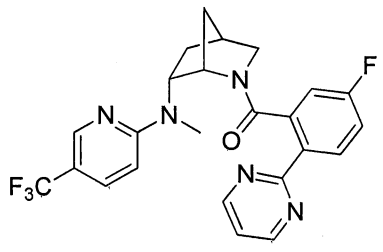
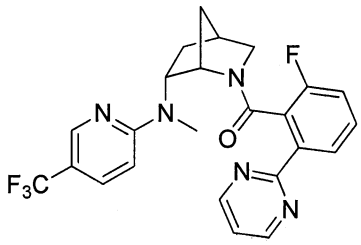
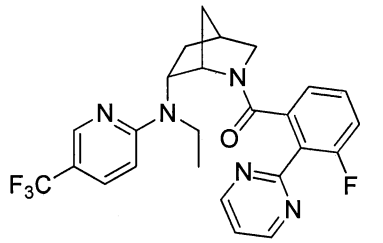
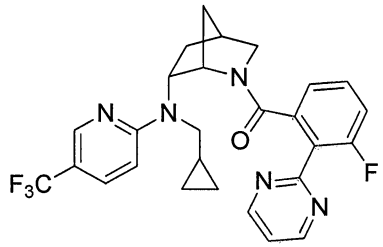
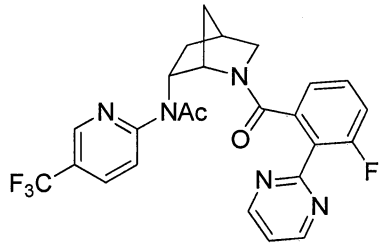
	yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-etylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;

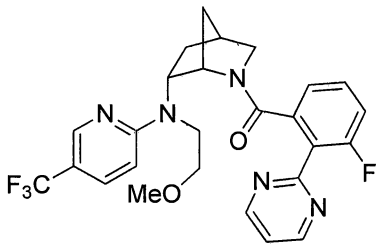
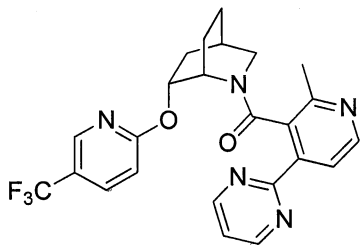
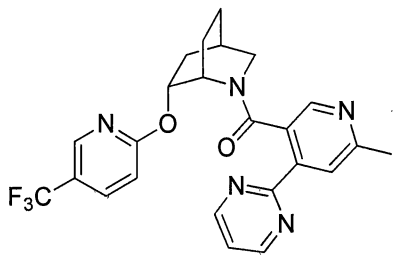
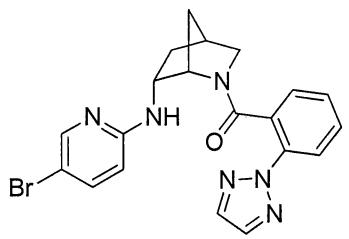
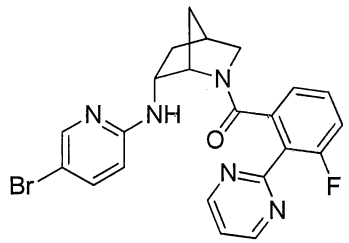
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

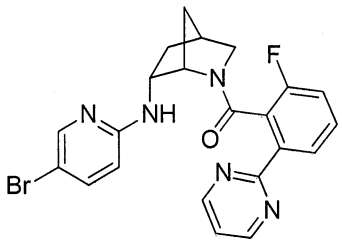
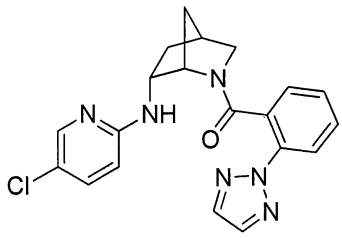
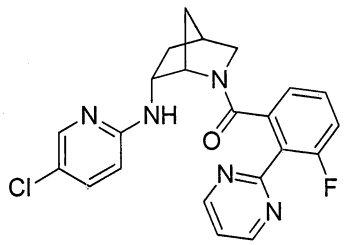
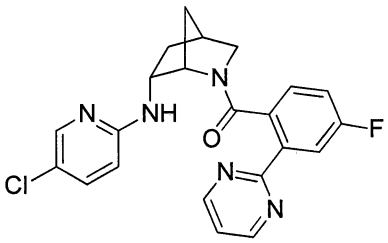
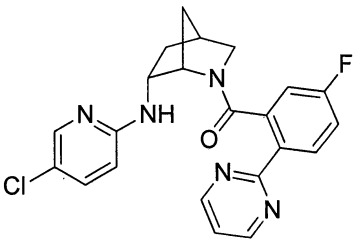
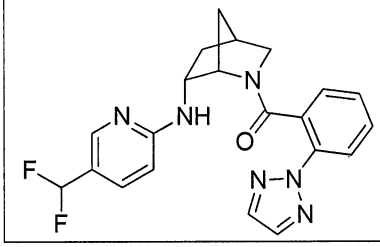
	yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

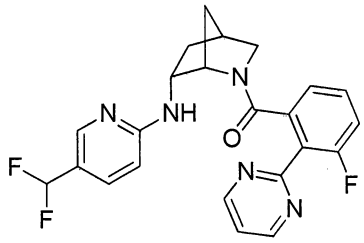
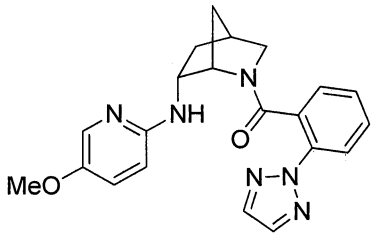
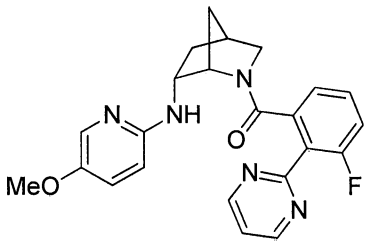
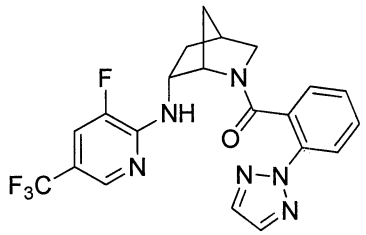
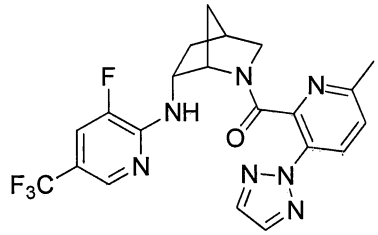
	yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-

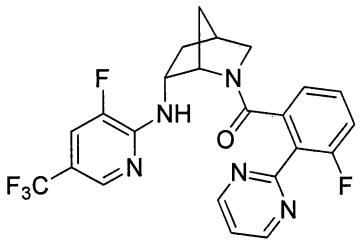
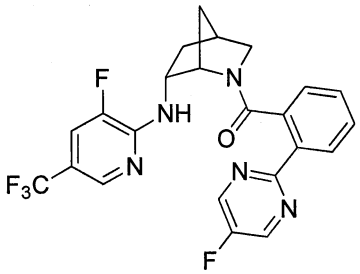
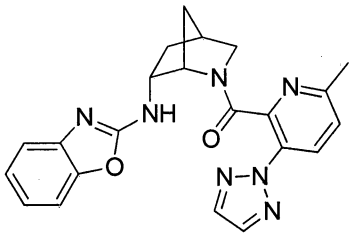
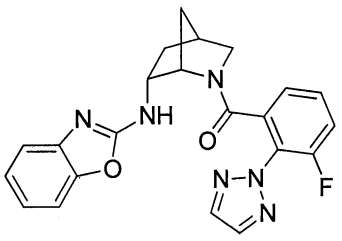
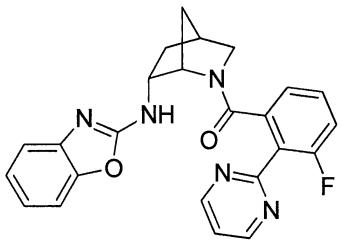
	azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

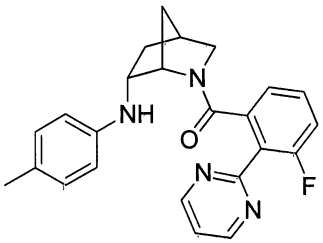
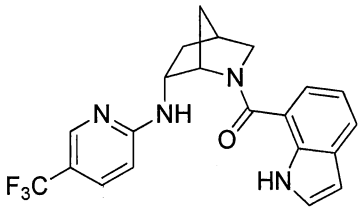
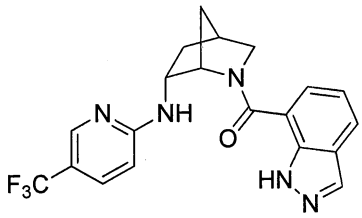
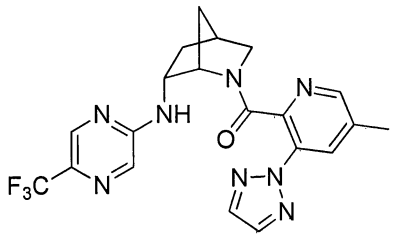
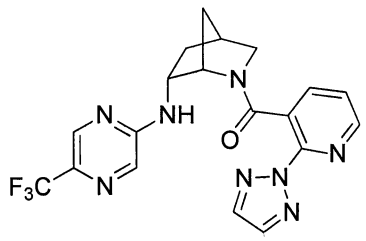
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((xyclopropylmetyl)(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	N-((1S,4R,6R)-2-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)benzoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-6-yl)-N-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)axetamit;

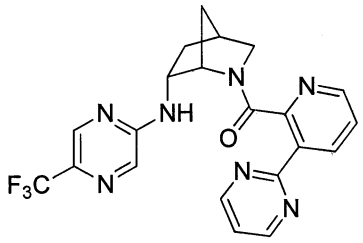
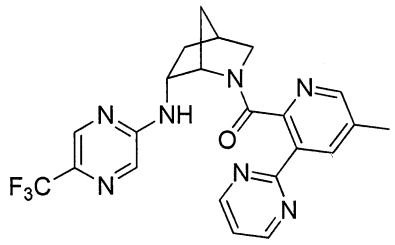
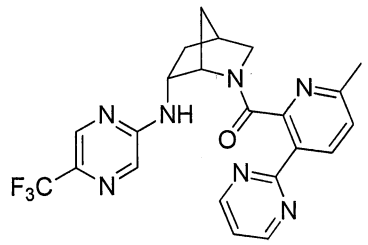
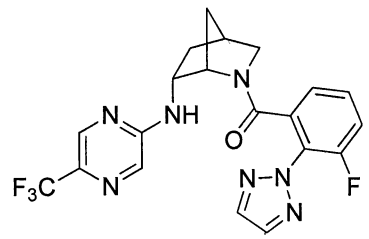
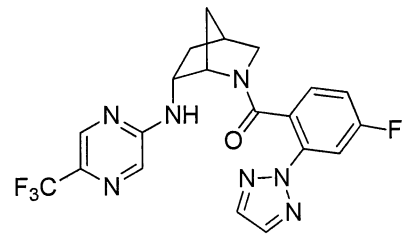
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((2-metoxyetyl)(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

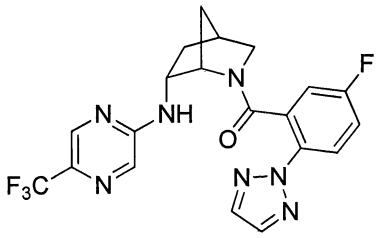
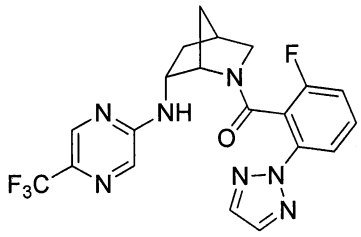
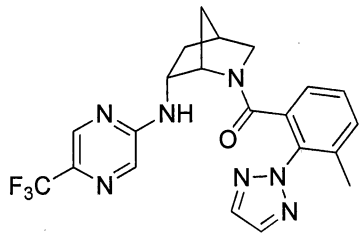
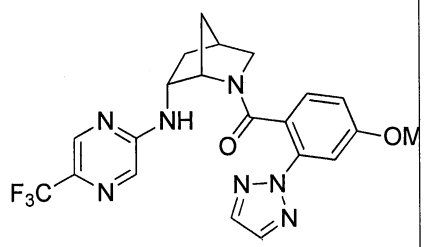
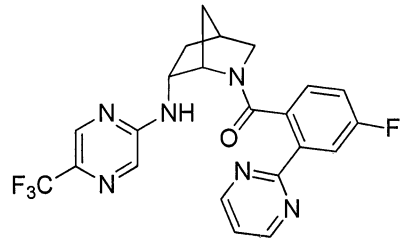
	((1S,4S,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-

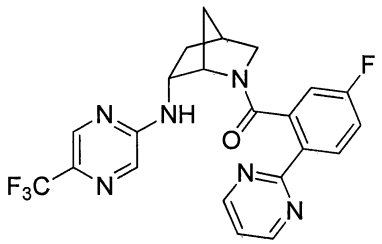
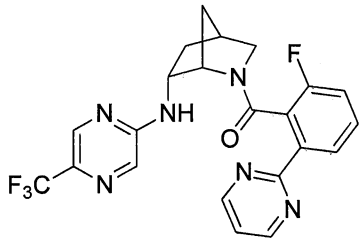
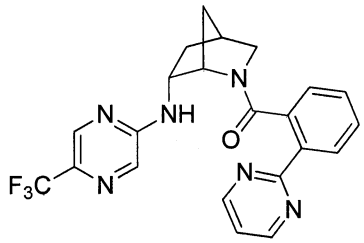
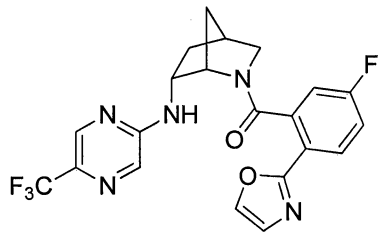
	azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-

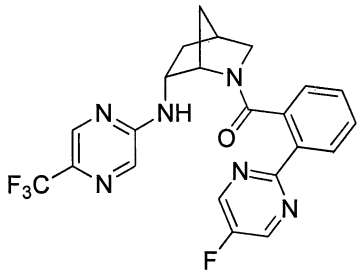
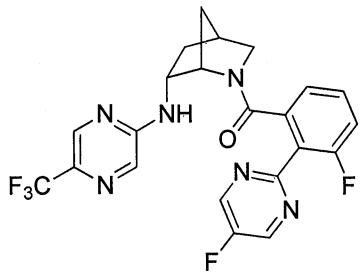
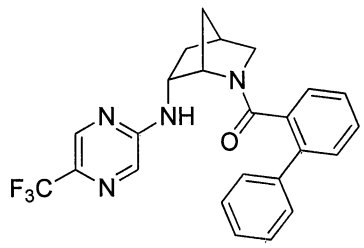
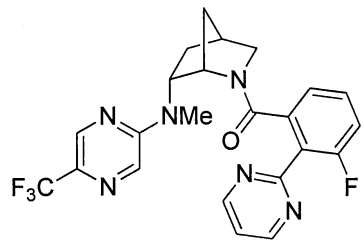
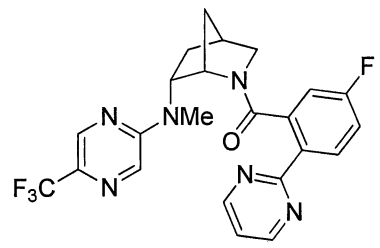
	yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-(benzo[d]oxazol-2-ylamino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-

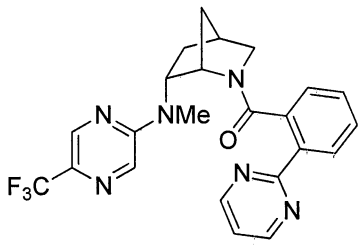
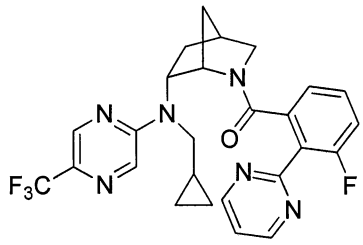
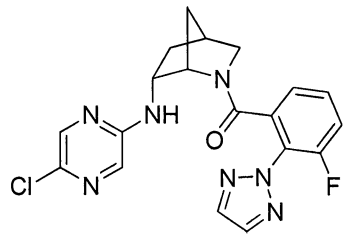
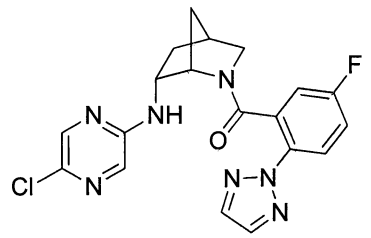
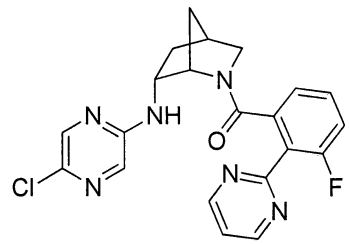
	yl)phenyl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(p-tolylamino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(1H-indol-7-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(1H-indazol-7-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

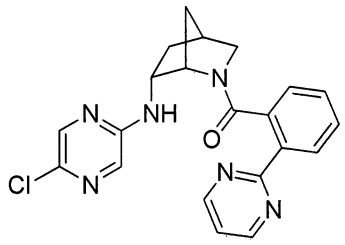
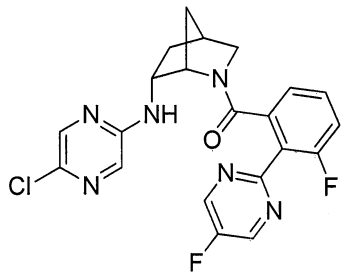
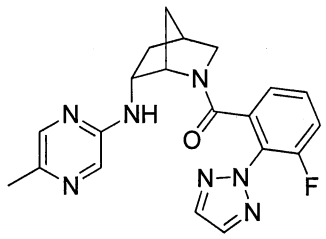
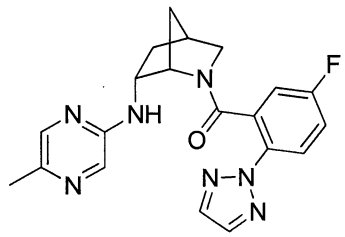
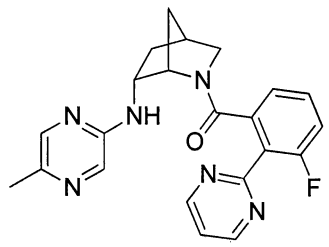
	(3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

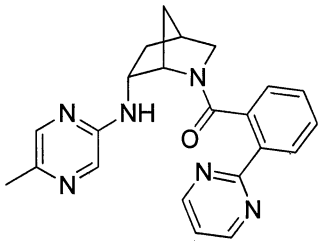
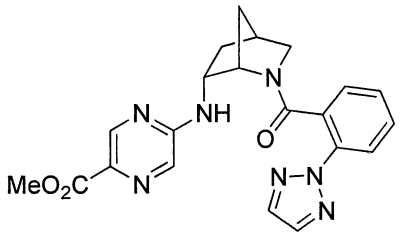
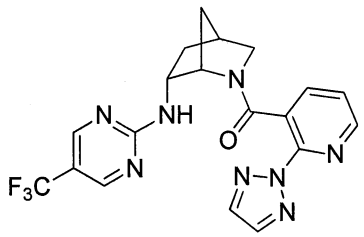
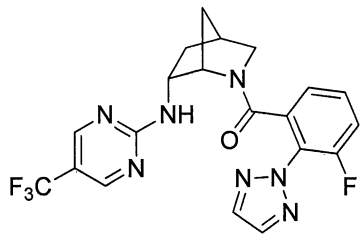
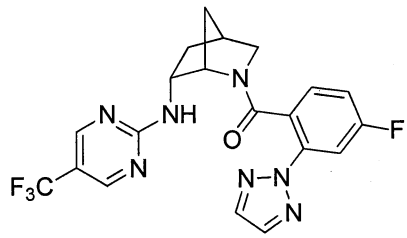
	((5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-metoxy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

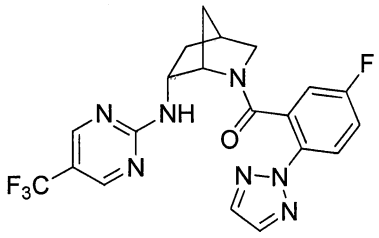
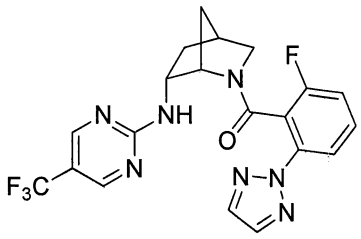
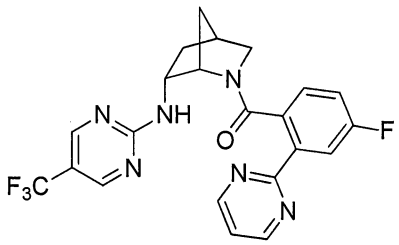
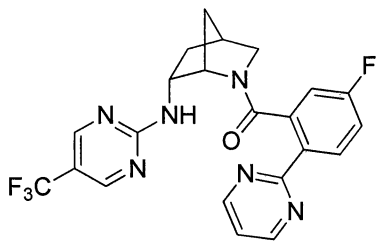
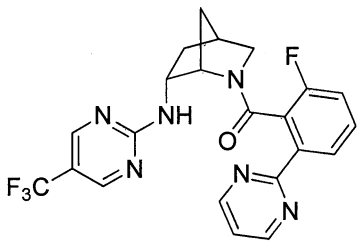
	yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

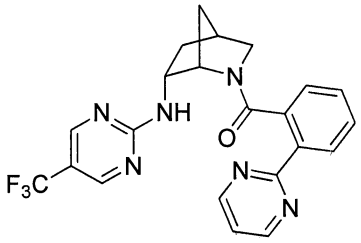
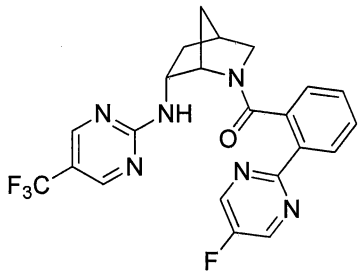
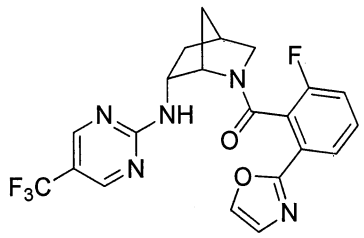
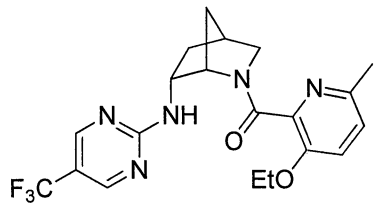
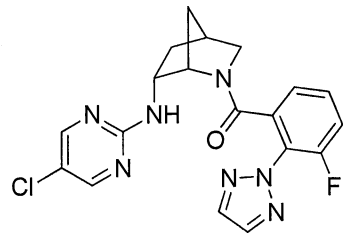
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	[1,1'-biphenyl]-2-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

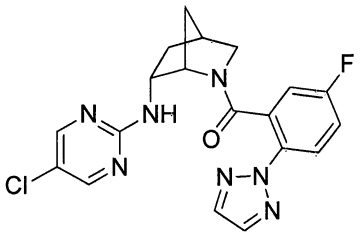
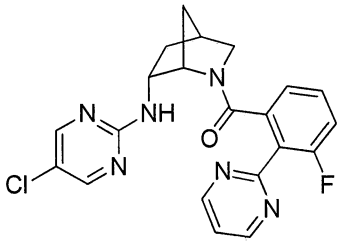
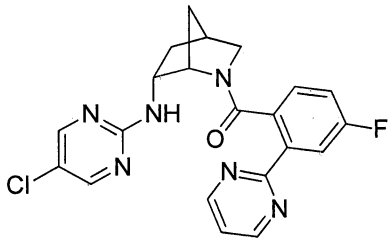
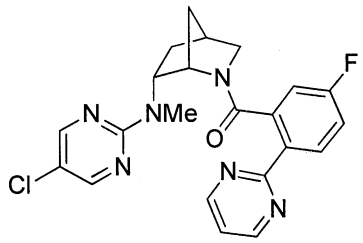
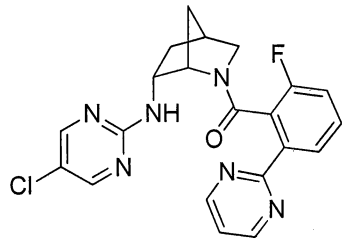
	((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((xyclopropylmetyl)(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

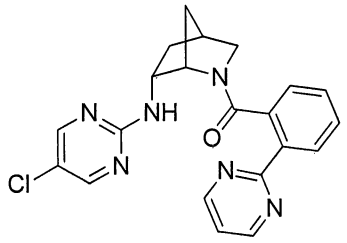
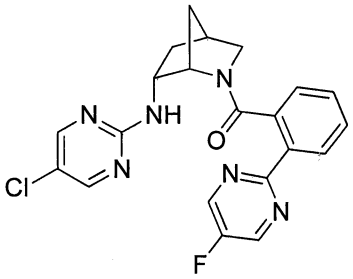
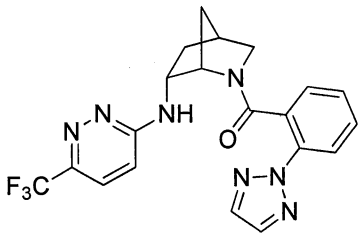
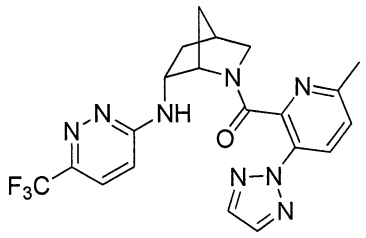
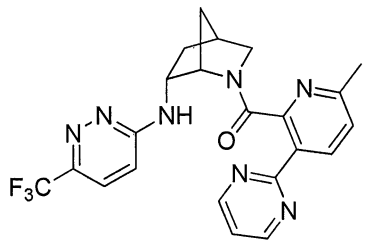
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

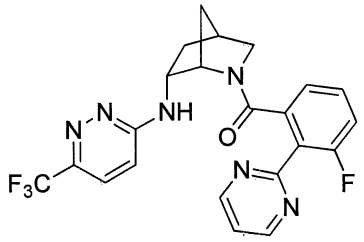
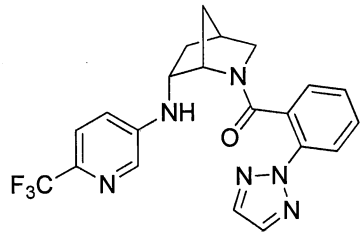
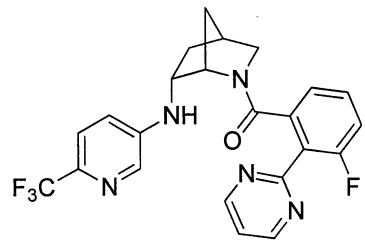
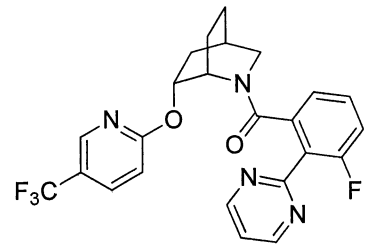
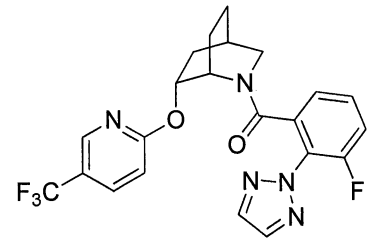
	((1S,4S,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	Metyl 5-(((1S,4S,6R)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-6-yl)amino)pyrazin-2-carboxylat;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

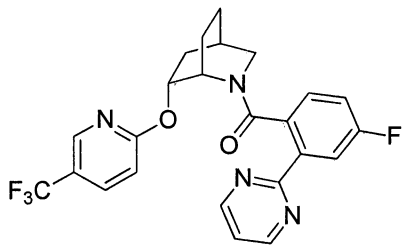
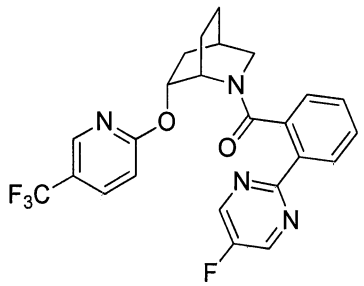
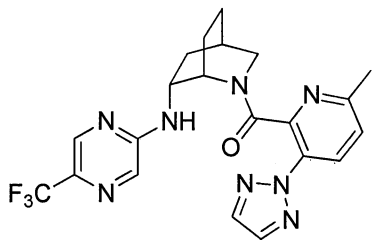
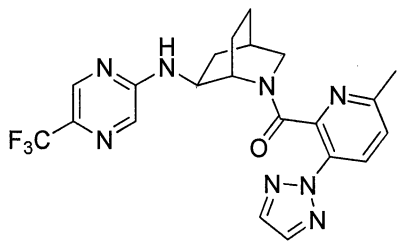
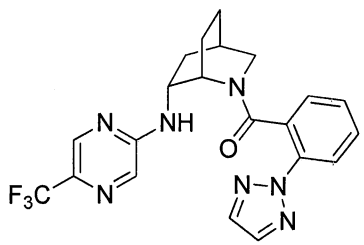
	(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

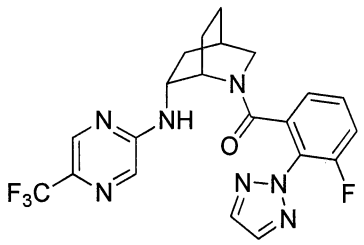
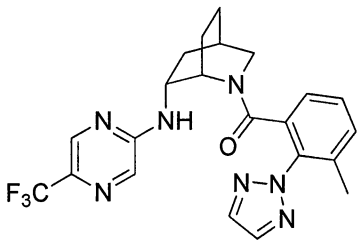
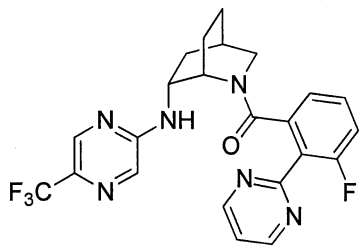
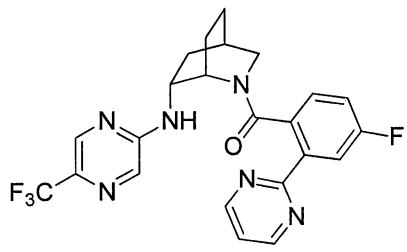
	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-etoxy-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;

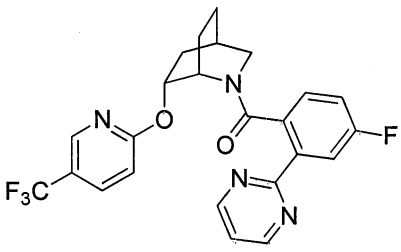
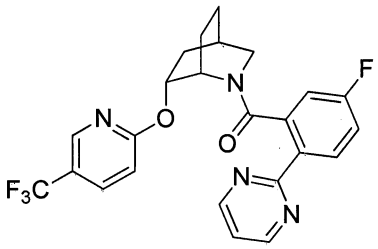
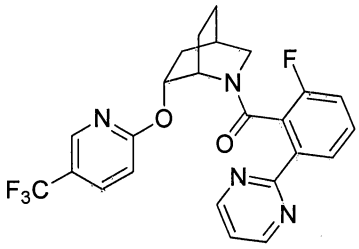
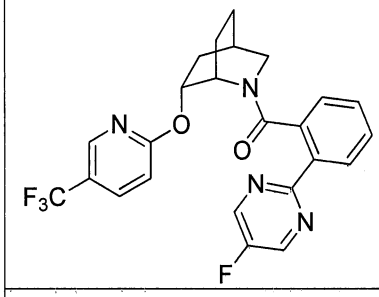
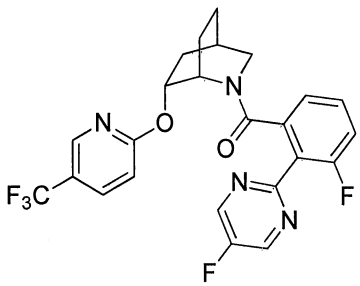
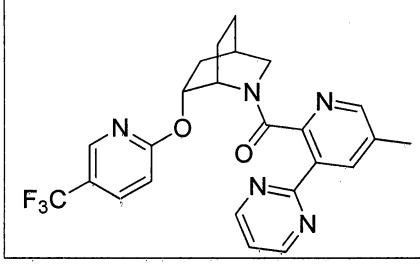
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

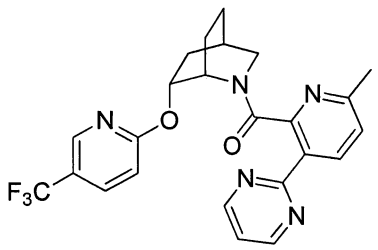
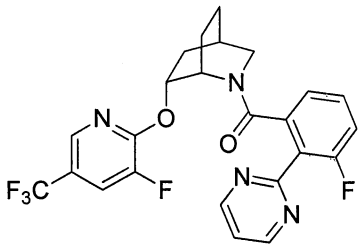
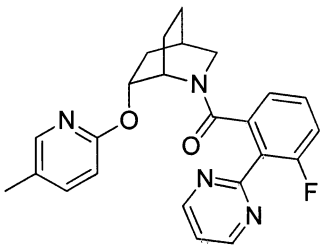
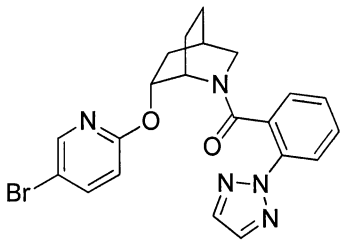
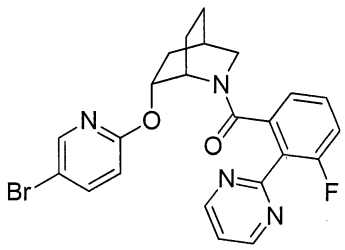
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)(metyl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

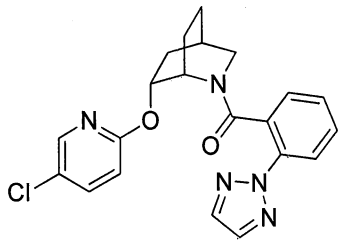
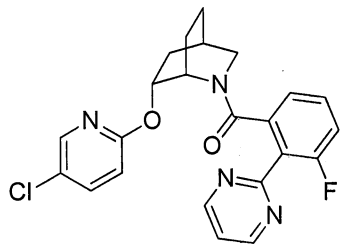
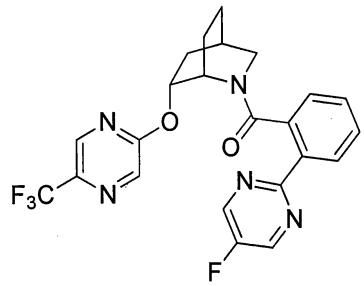
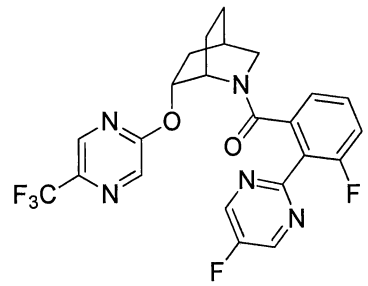
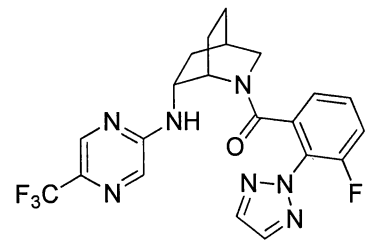
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(R/S)- (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

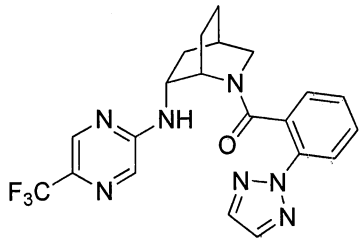
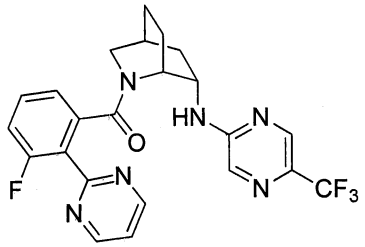
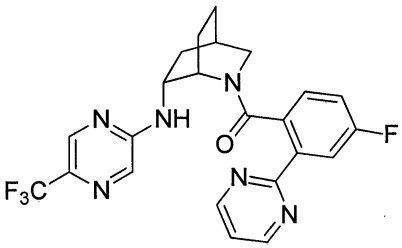
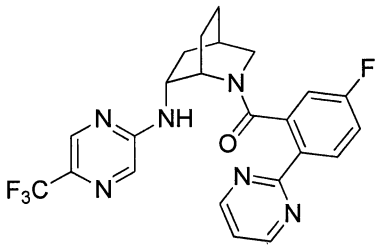
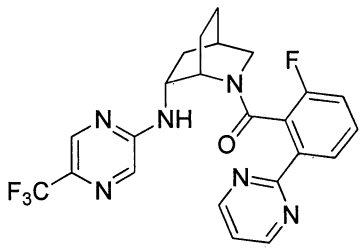
	(R/S)- (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(R/S)- (2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6S)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

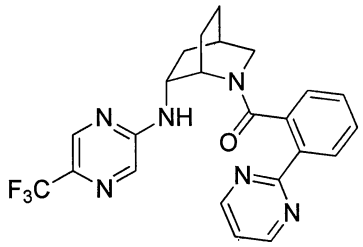
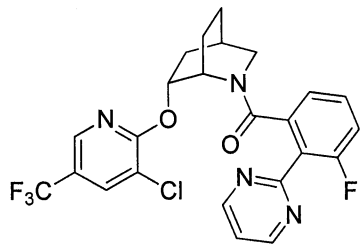
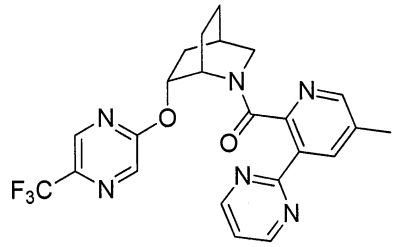
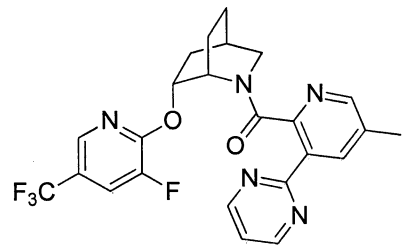
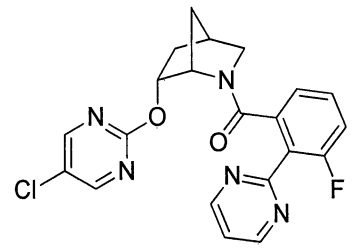
	(R/S)- (3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(R/S)- (3-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(R/S)- (3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(R/S)- (4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)(6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

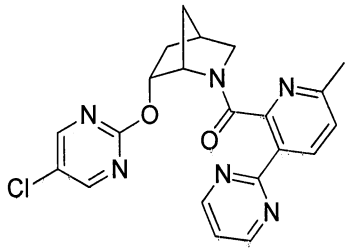
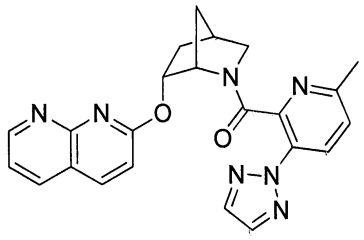
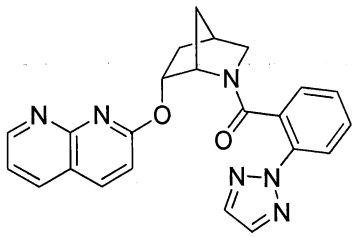
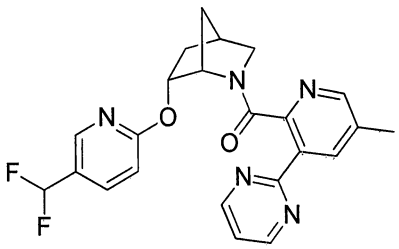
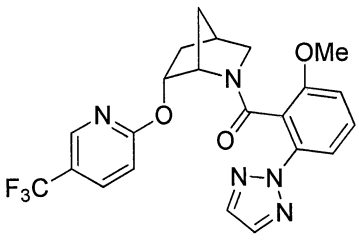
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-

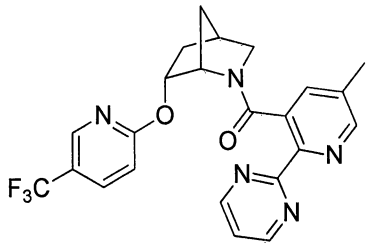
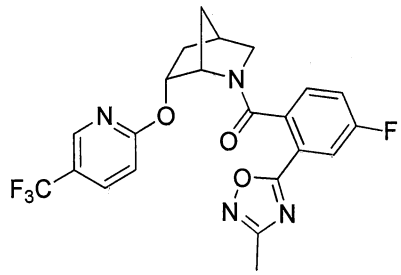
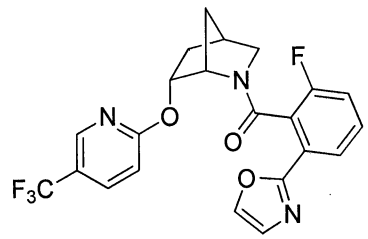
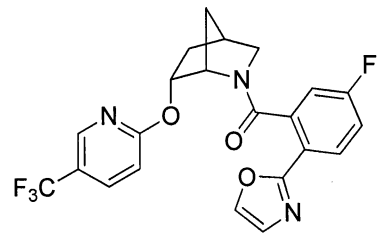
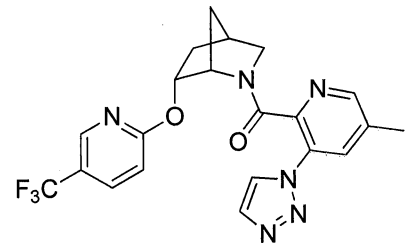
	azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

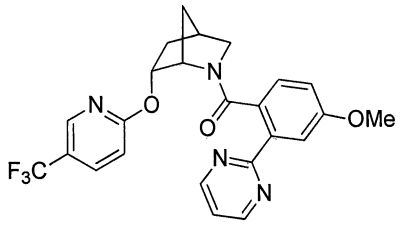
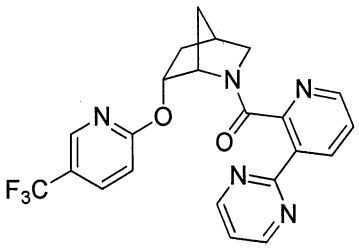
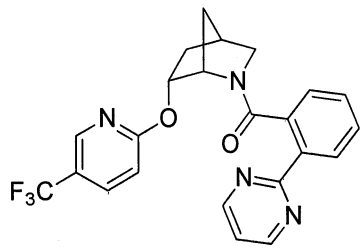
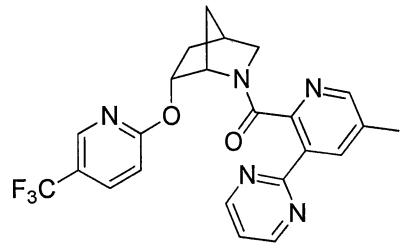
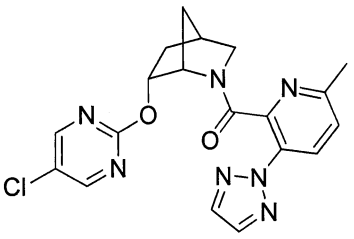
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

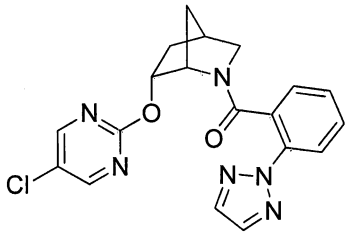
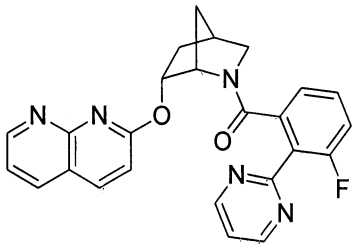
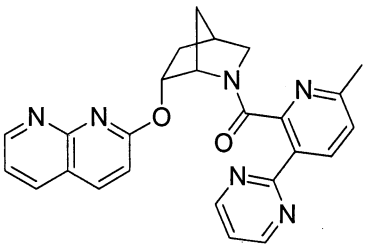
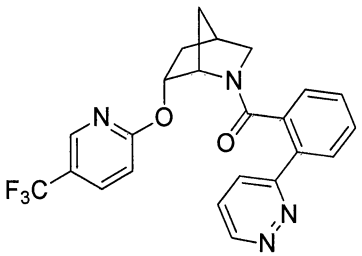
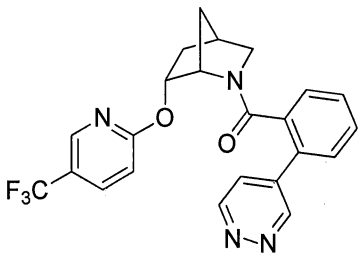
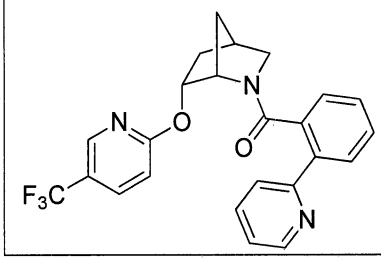
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1R,4S,6S)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-

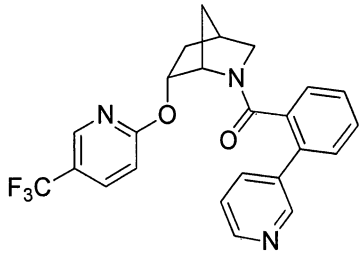
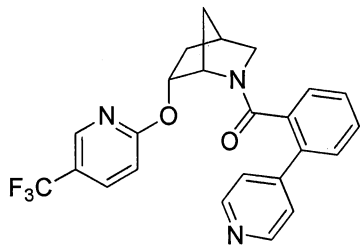
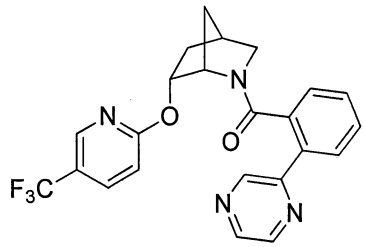
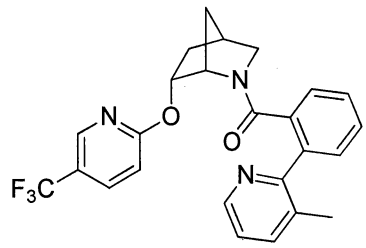
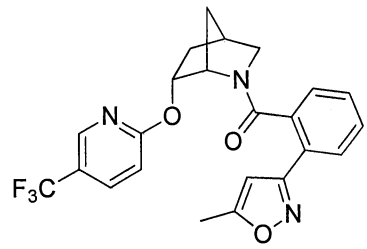
	yl)metanon;
	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

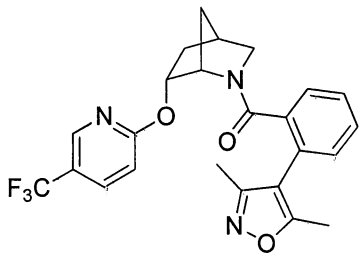
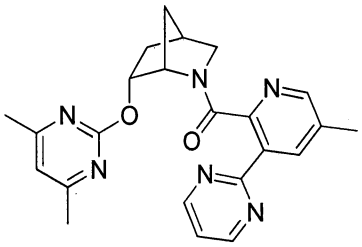
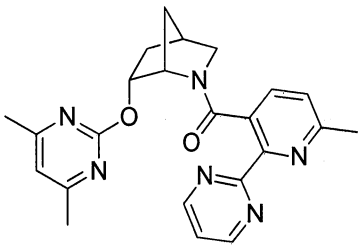
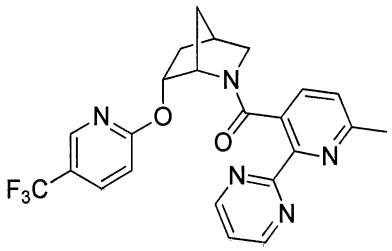
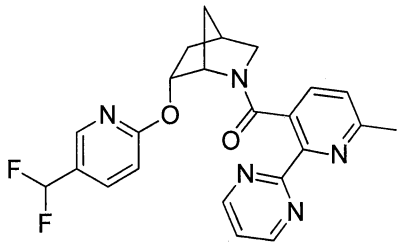
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(2-metoxy-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

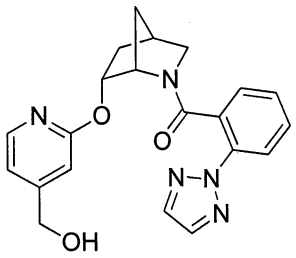
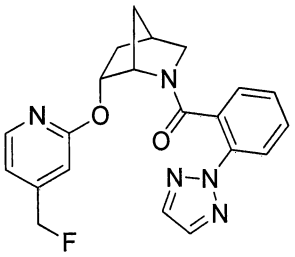
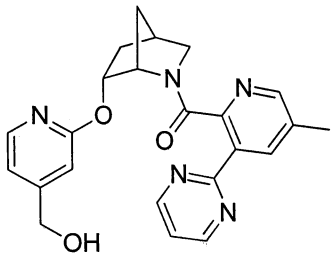
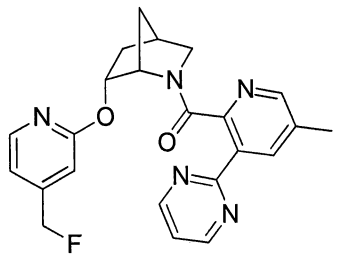
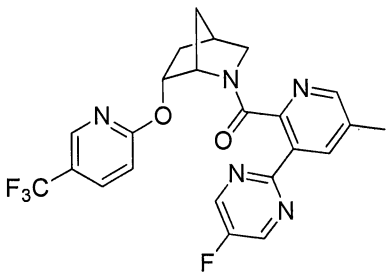
	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(oxazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

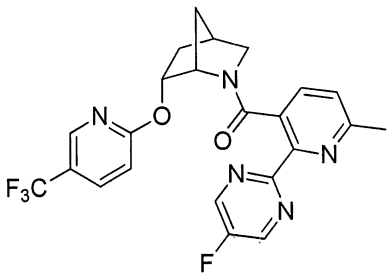
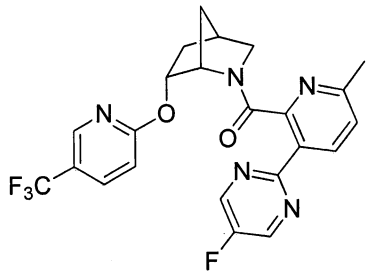
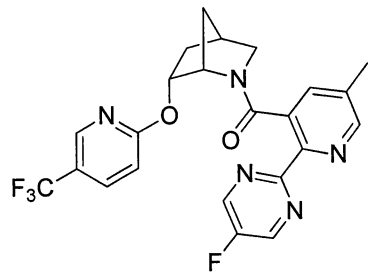
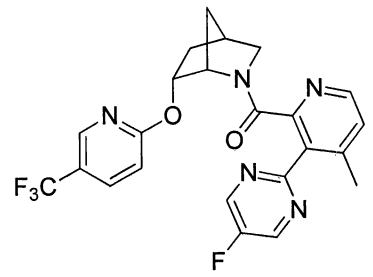
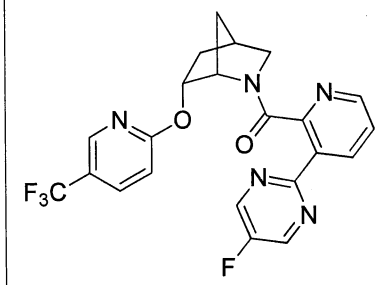
	(4-metoxy-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;

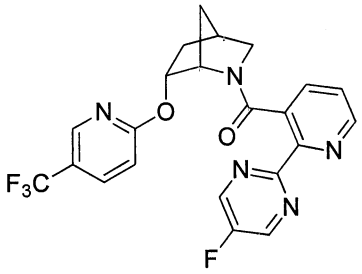
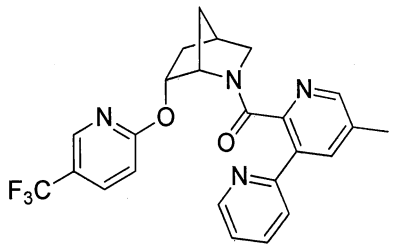
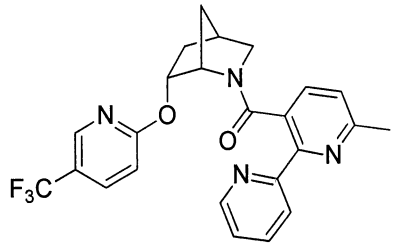
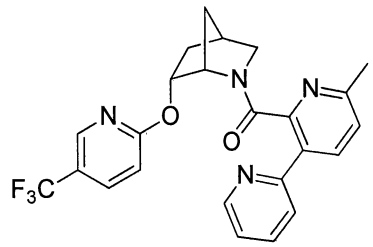
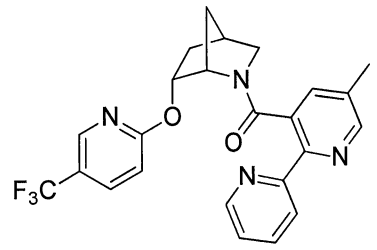
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((1,8-naphtyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(2-(pyridazin-3-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyridazin-4-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyridin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

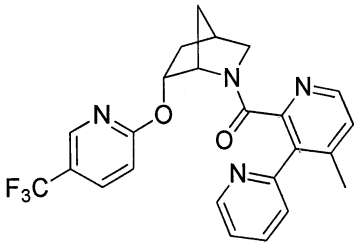
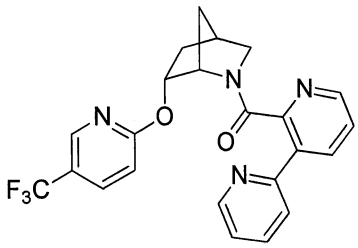
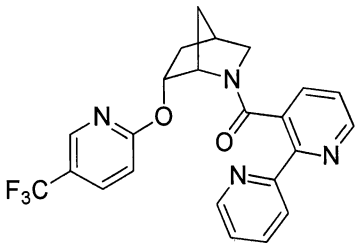
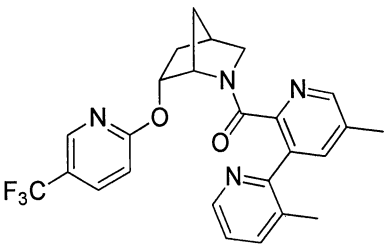
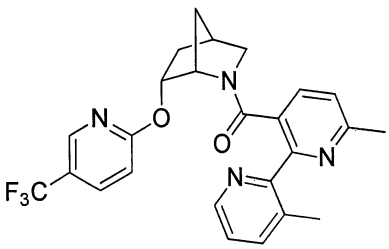
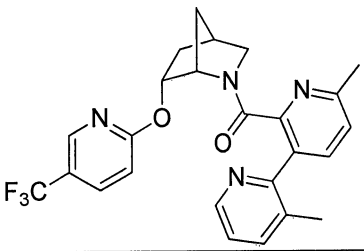
	yl)metanon;
	(2-(pyridin-3-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyridin-4-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyrazin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(3-metylpyridin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-metylisoxazol-3-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

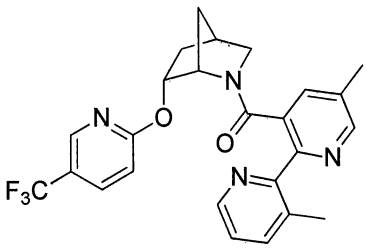
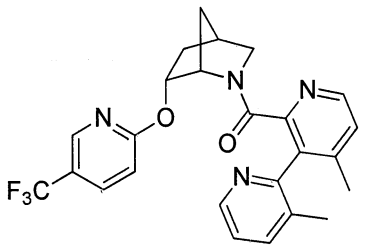
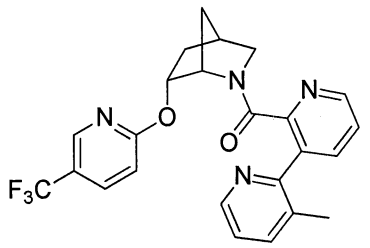
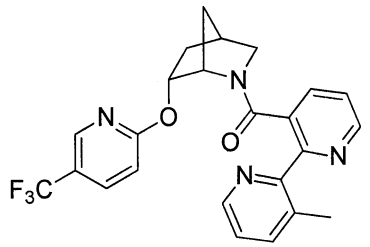
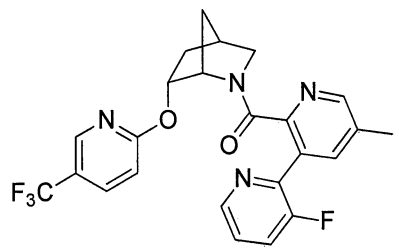
	(2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;

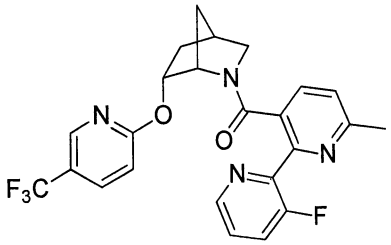
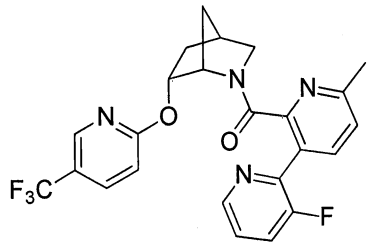
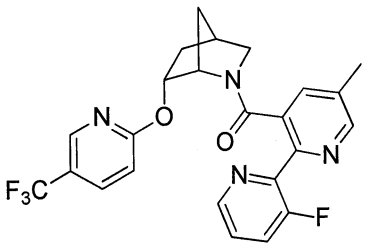
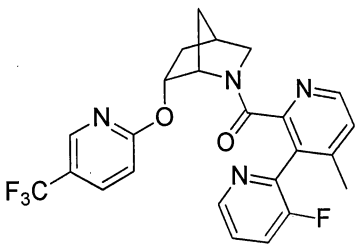
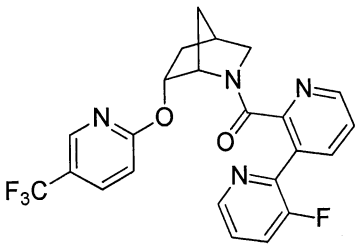
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(flometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-(flometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

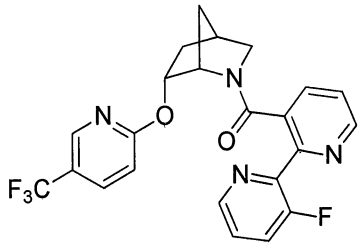
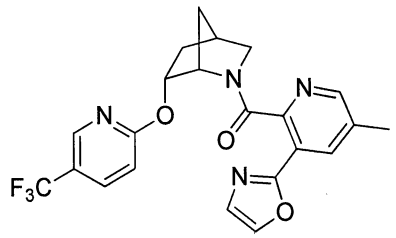
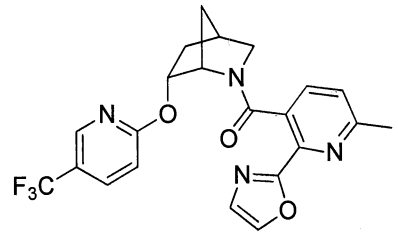
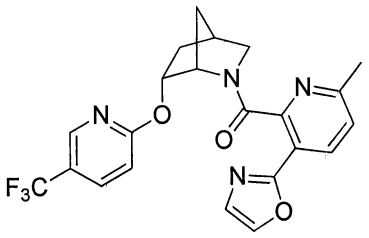
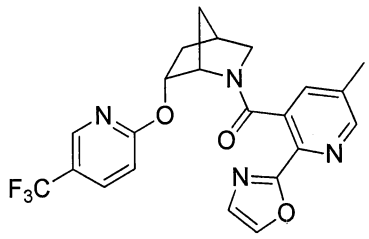
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

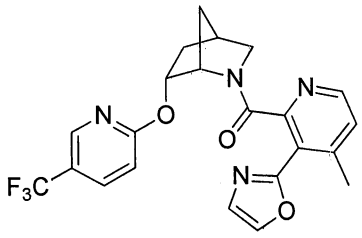
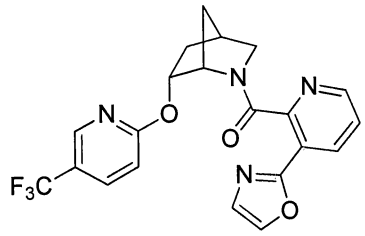
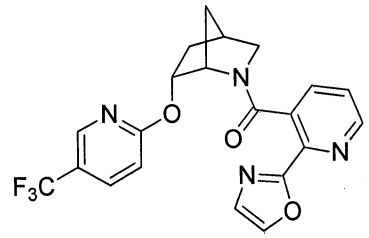
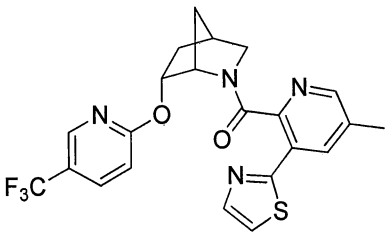
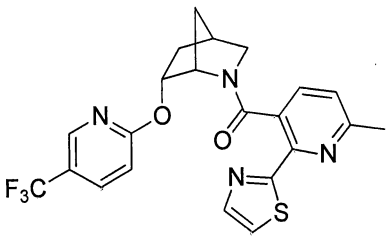
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

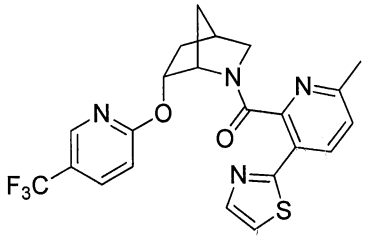
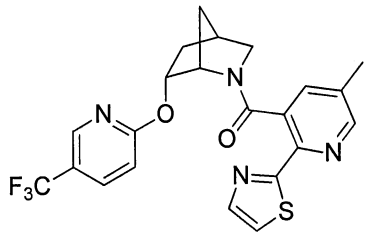
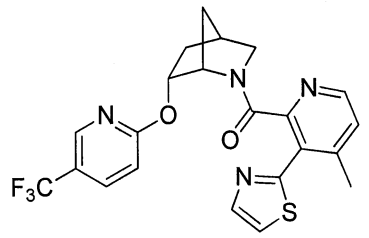
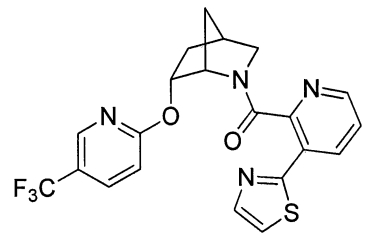
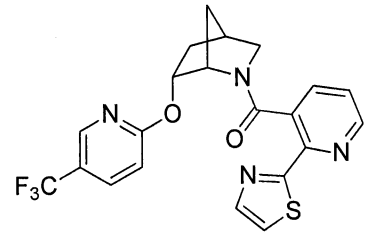
	(4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	[2,3'-bipyridin]-2'-yl((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	[2,2'-bipyridin]-3-yl((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

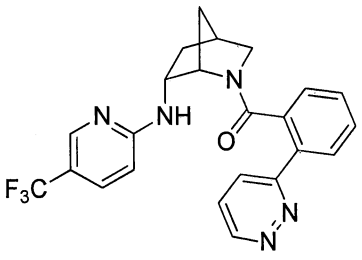
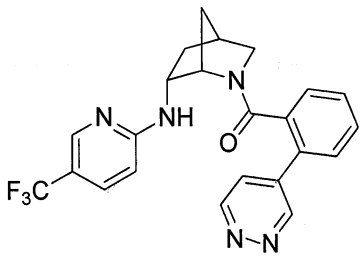
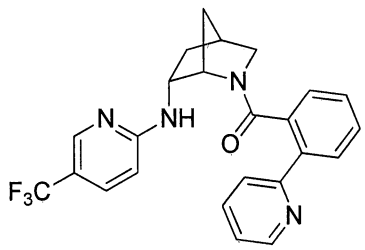
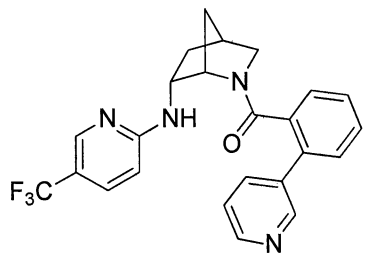
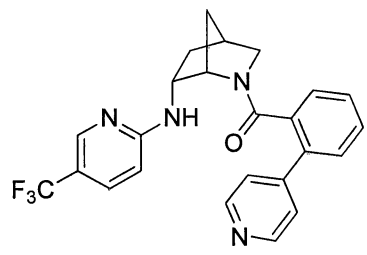
	yl)metanon;
	(3',5-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3,4'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3'-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

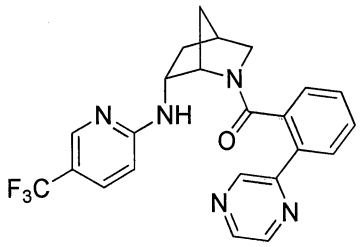
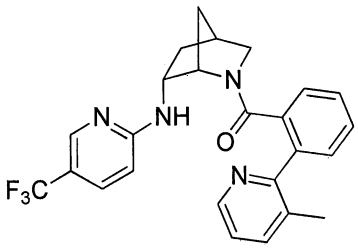
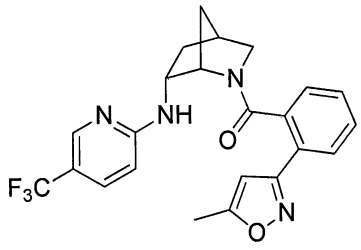
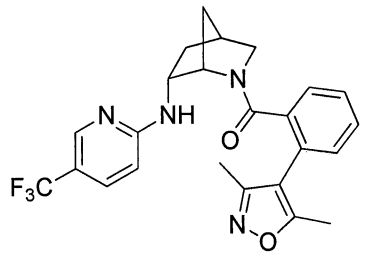
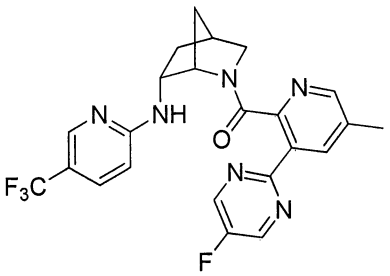
	(3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

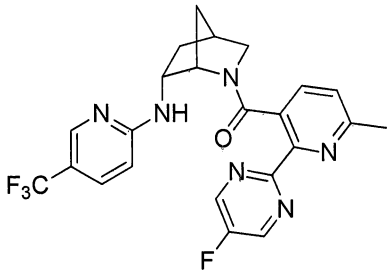
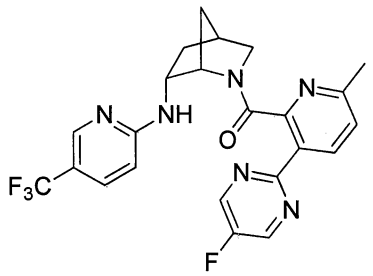
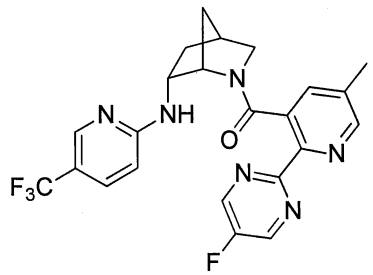
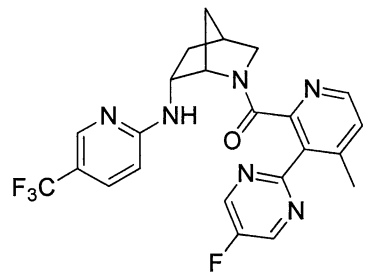
	(3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

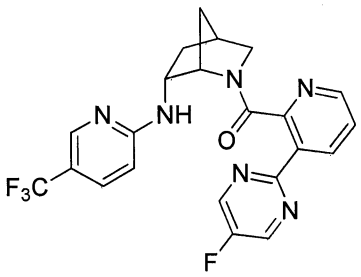
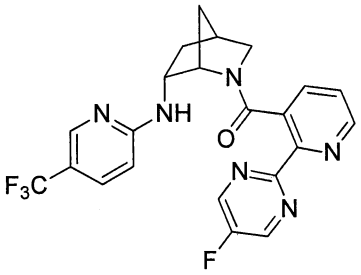
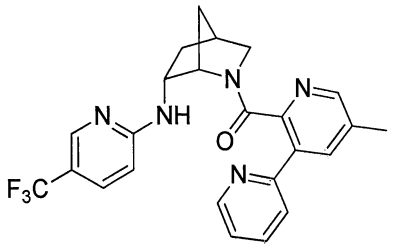
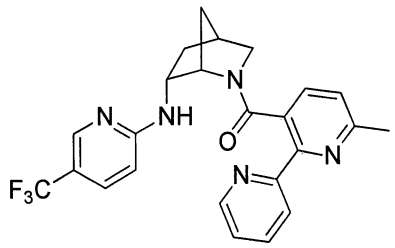
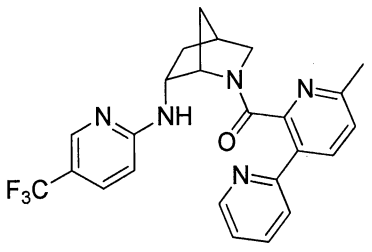
	(4-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

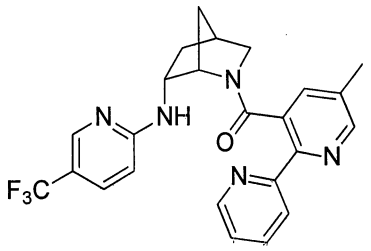
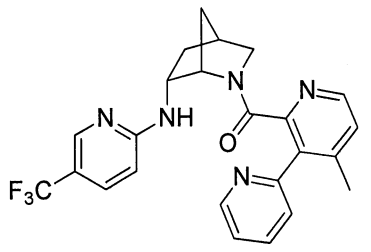
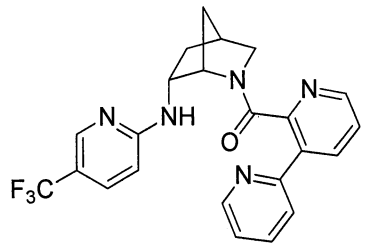
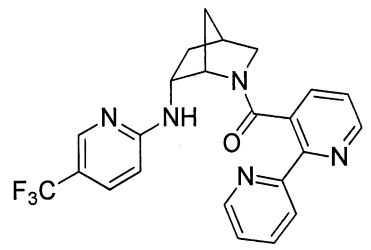
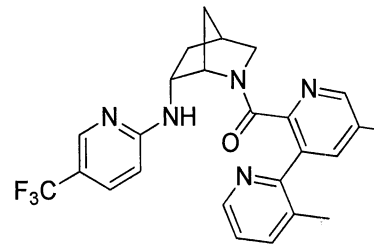
	(6-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

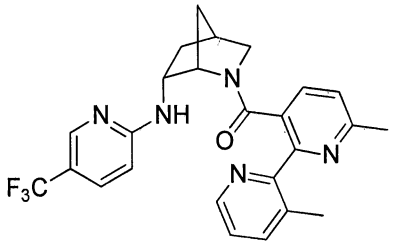
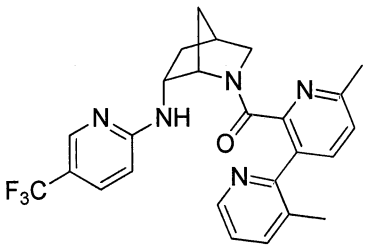
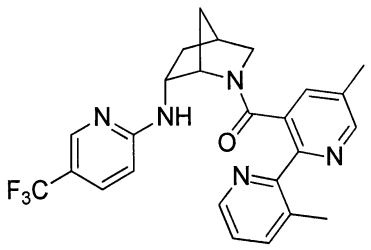
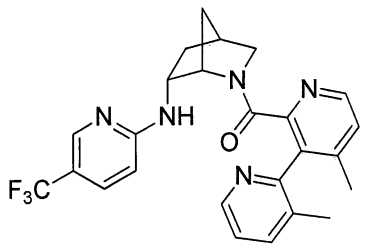
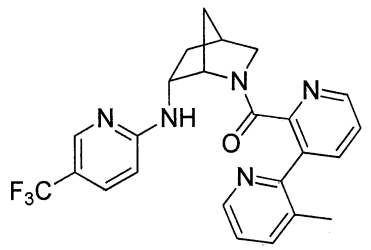
	(2-(pyridazin-3-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyridazin-4-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyridin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyridin-3-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(pyridin-4-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

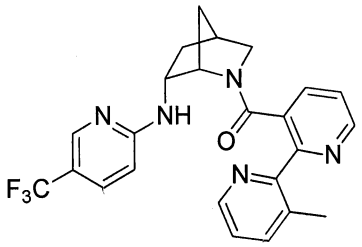
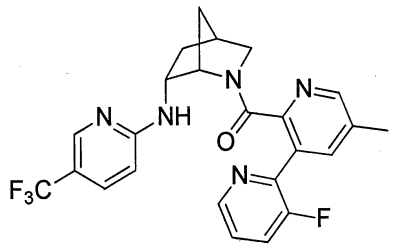
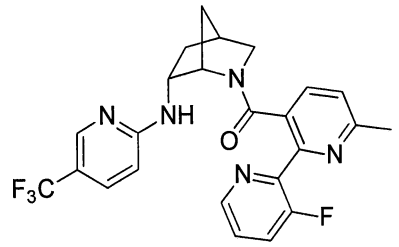
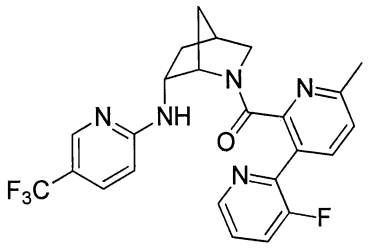
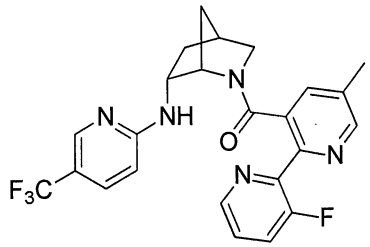
	(2-(pyrazin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(3-metylpyridin-2-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-metylisoxazol-3-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)phenyl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-

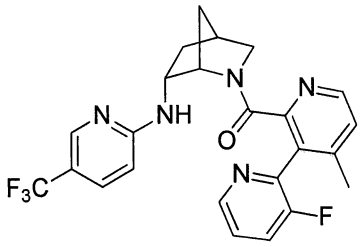
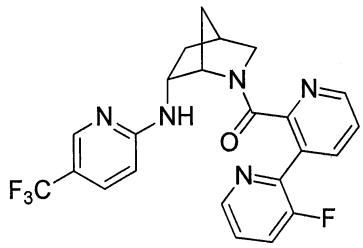
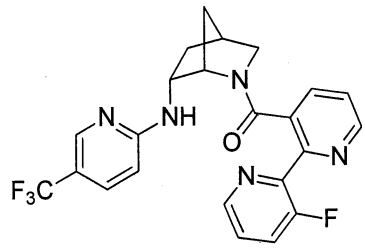
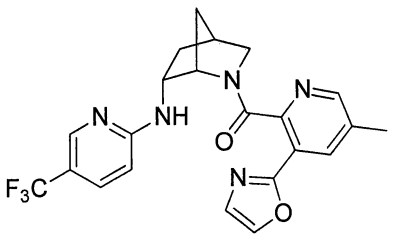
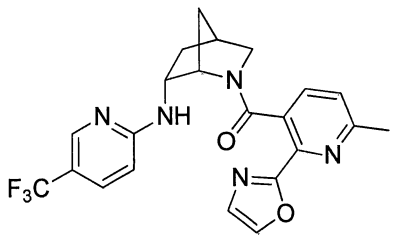
	yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

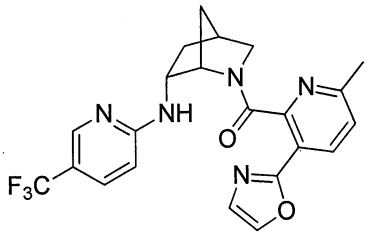
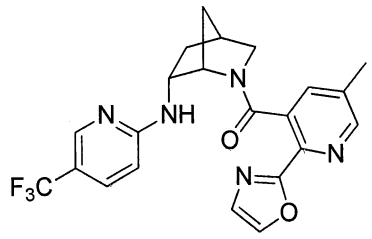
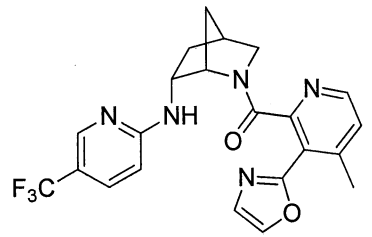
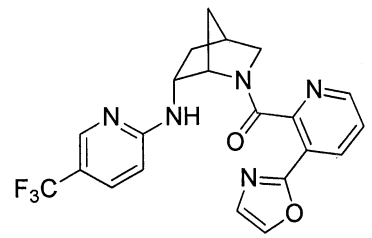
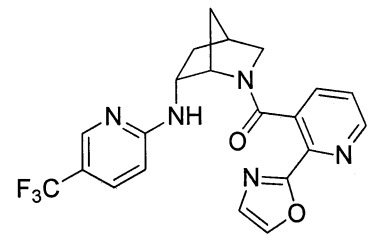
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

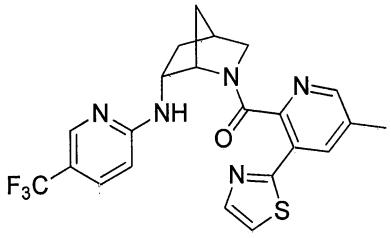
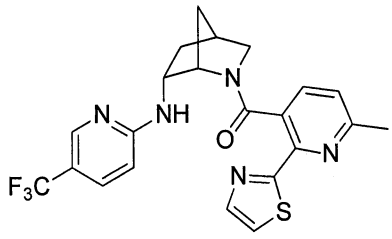
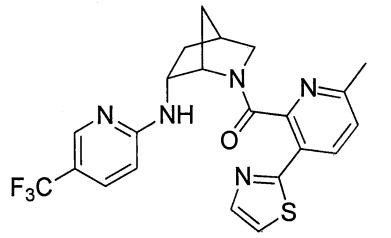
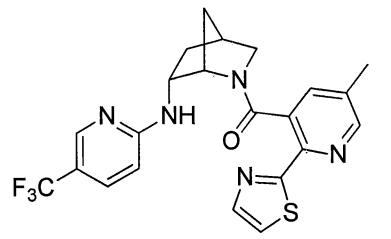
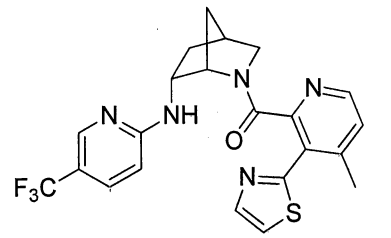
	(5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	[2,3'-bipyridin]-2'-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	[2,2'-bipyridin]-3-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

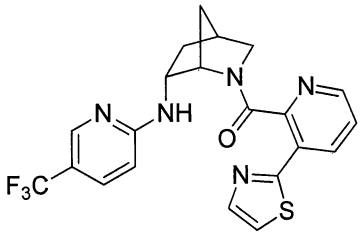
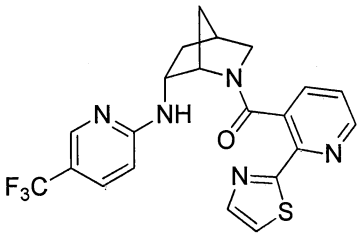
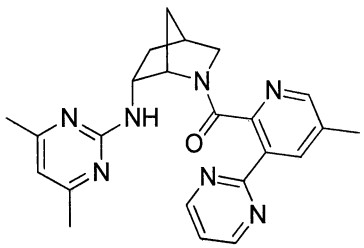
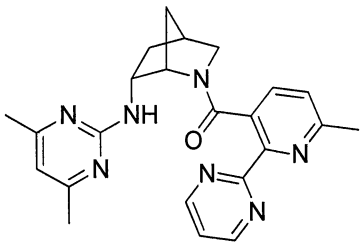
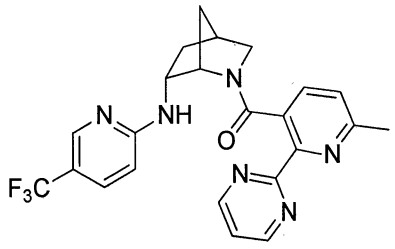
	(3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3',5-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3,4'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

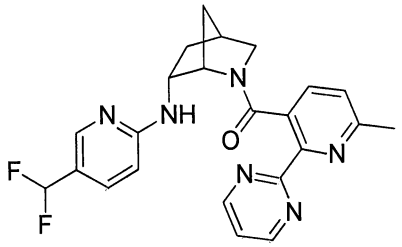
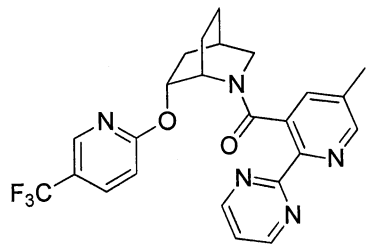
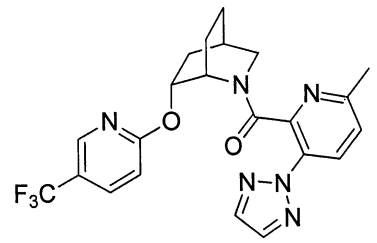
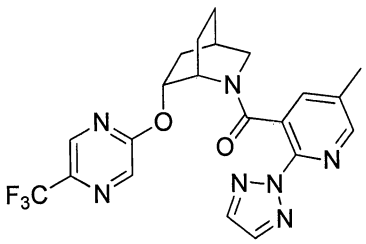
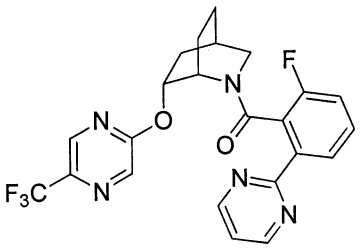
	(3'-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

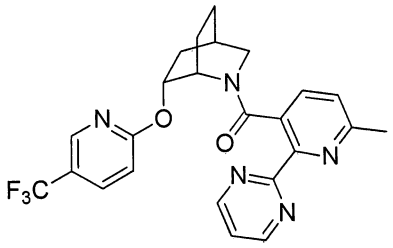
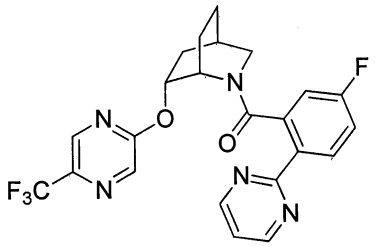
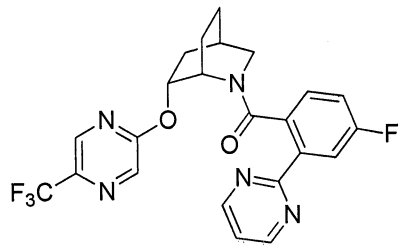
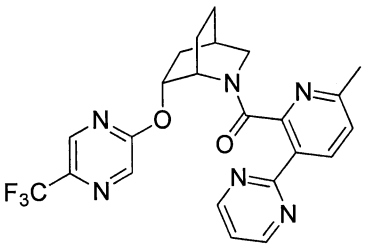
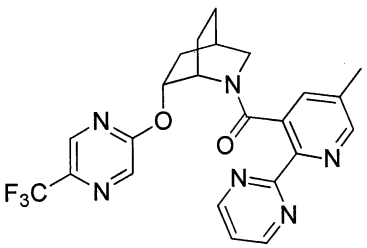
	(3-flo-4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

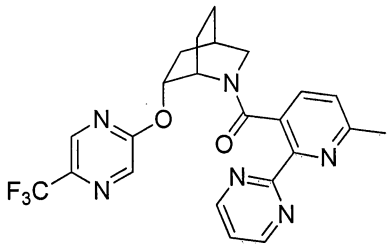
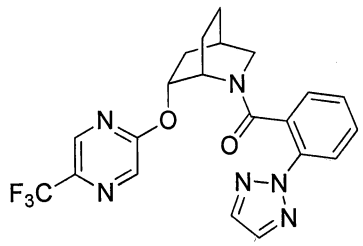
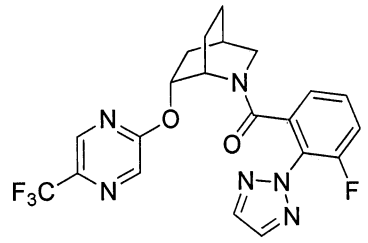
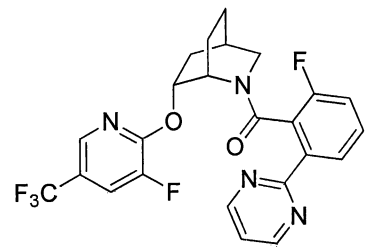
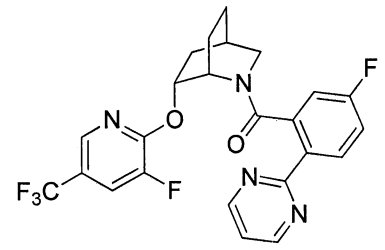
	(6-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

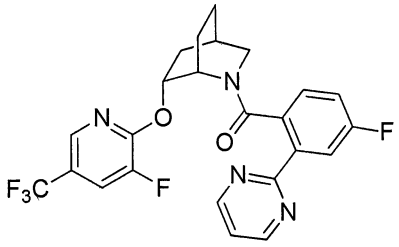
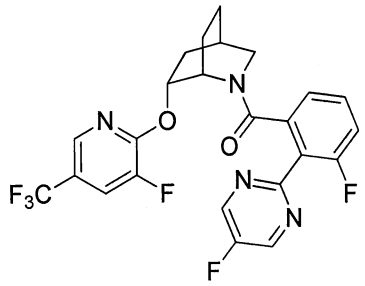
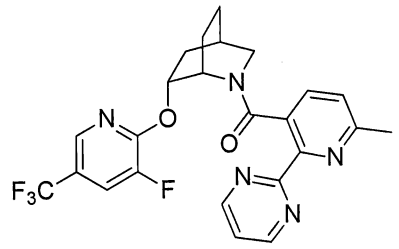
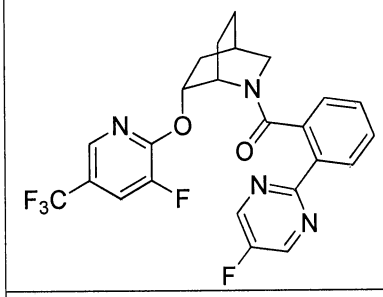
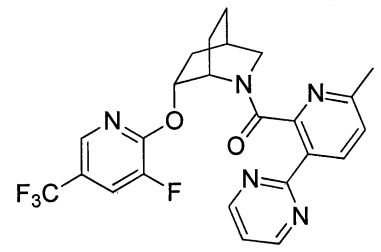
	(5-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(4-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

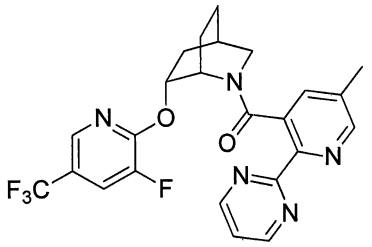
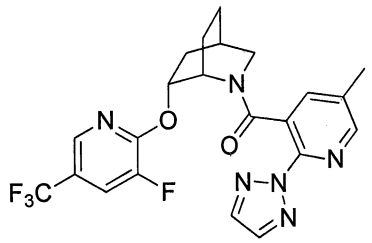
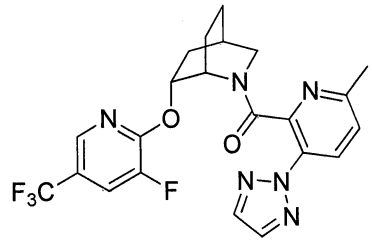
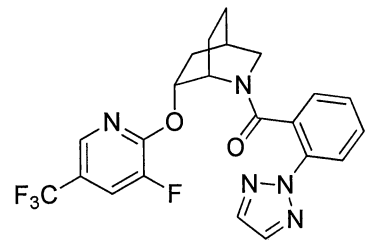
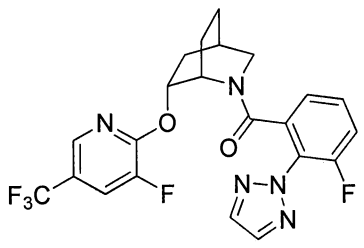
	(3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4S,6R)-6-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

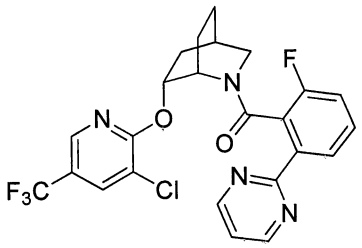
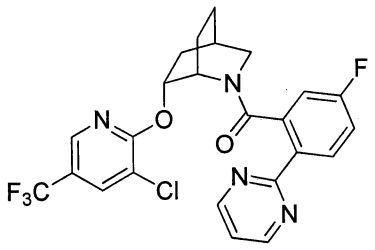
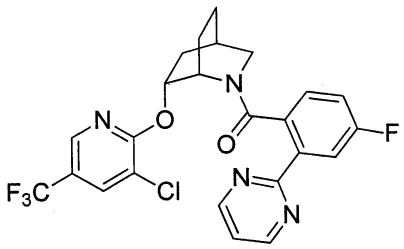
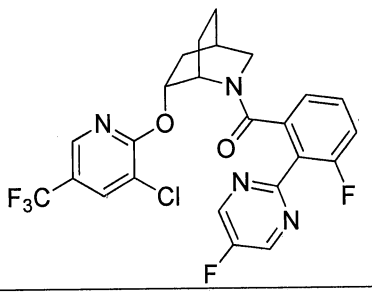
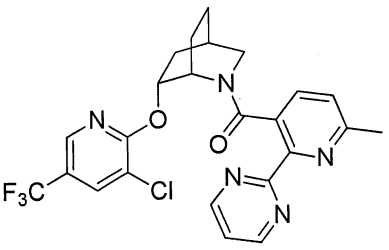
	((1S,4S,6R)-6-((5-(diflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-

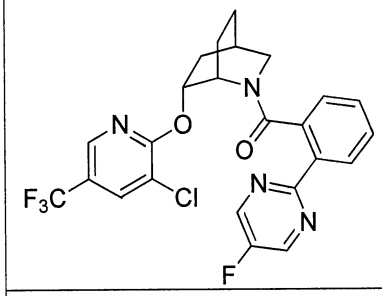
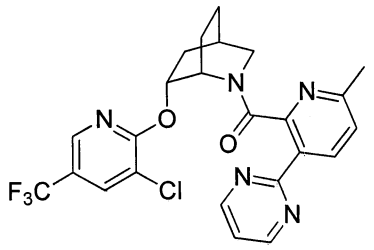
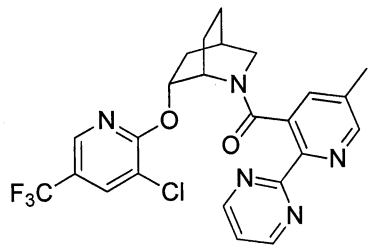
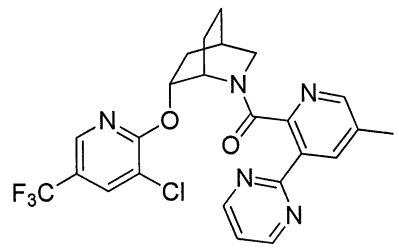
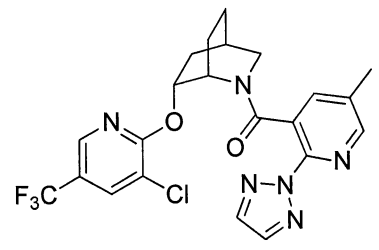
	yl)metanon;
	(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-

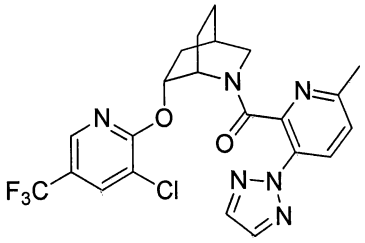
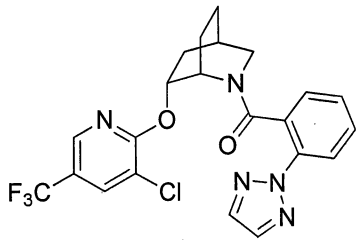
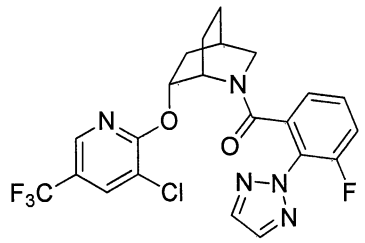
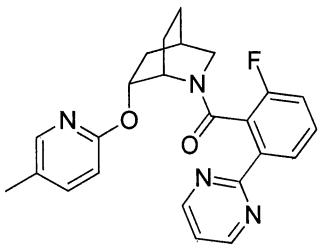
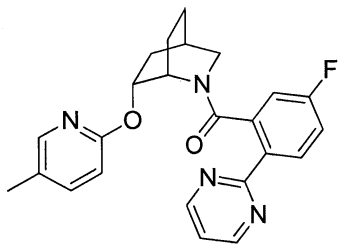
	yl)metanon;
	(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

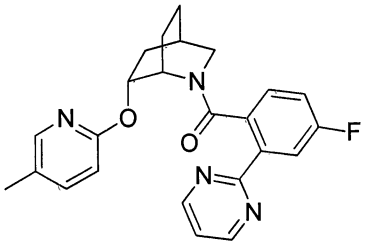
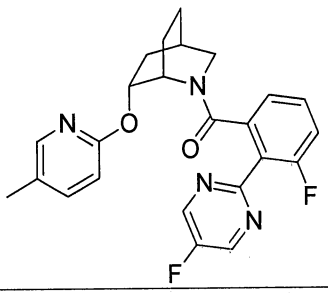
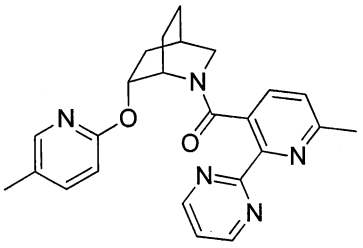
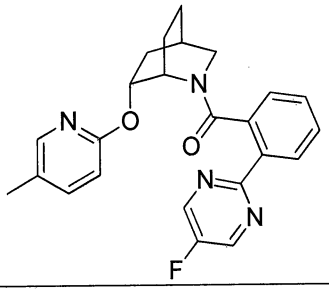
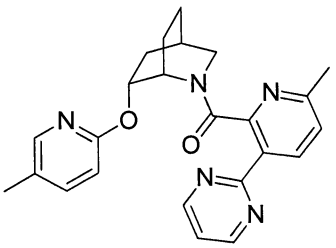
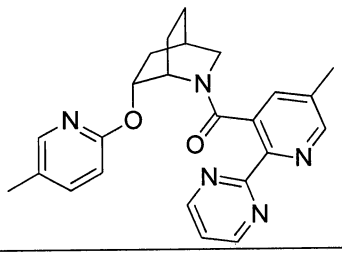
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;

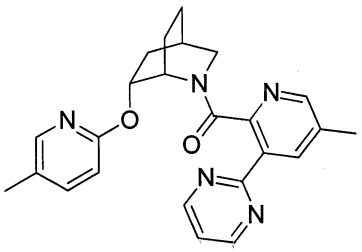
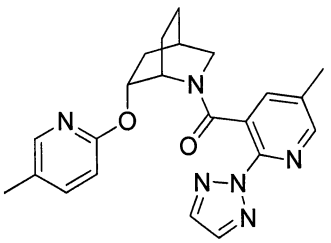
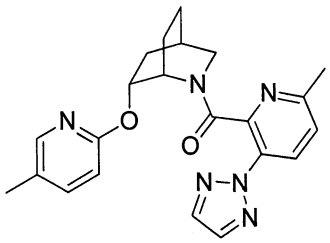
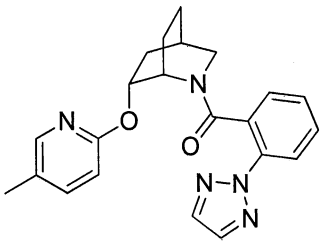
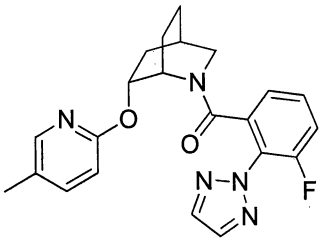
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

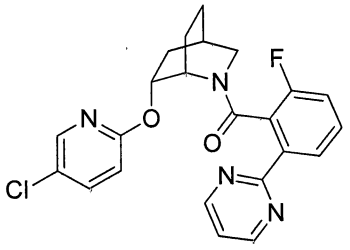
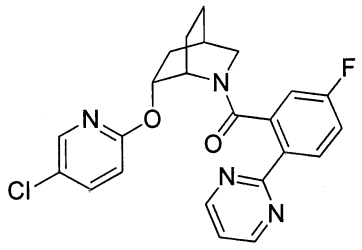
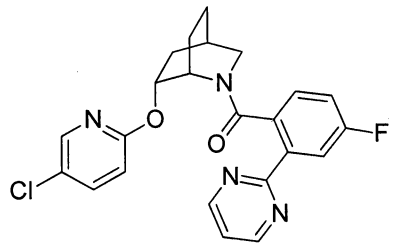
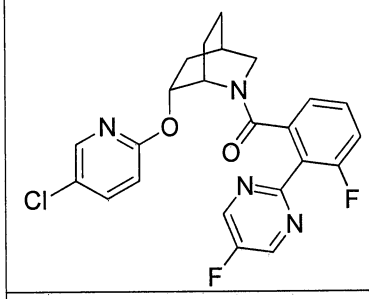
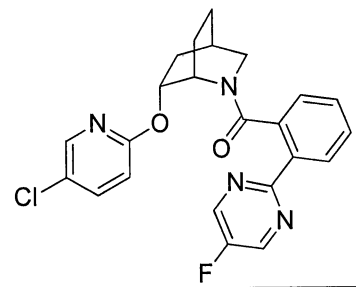
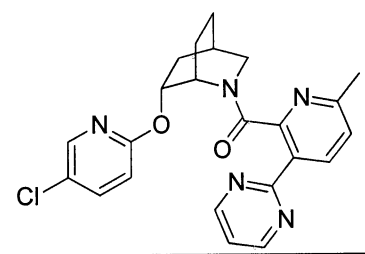
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;

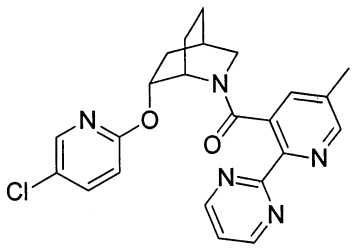
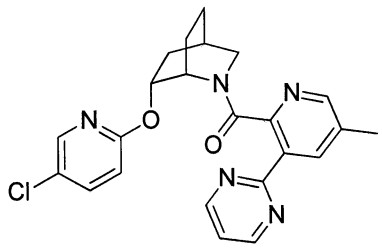
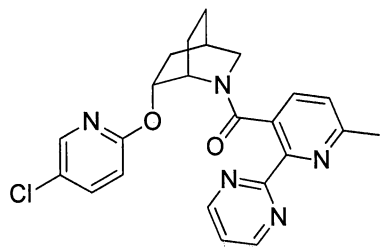
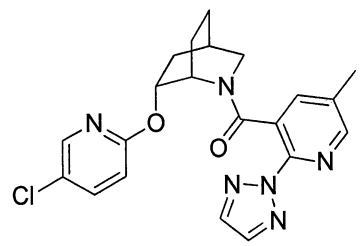
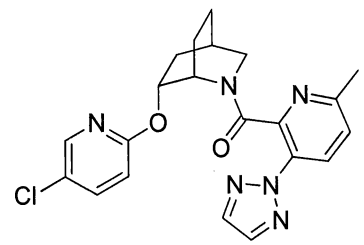
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;

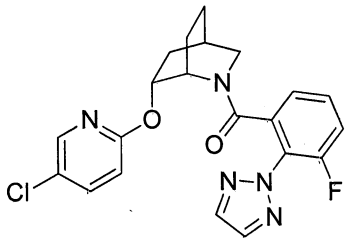
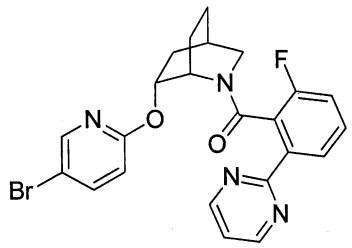
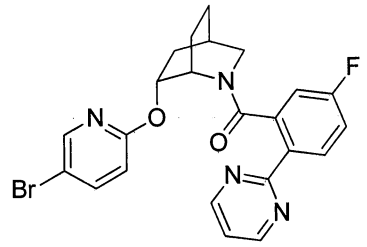
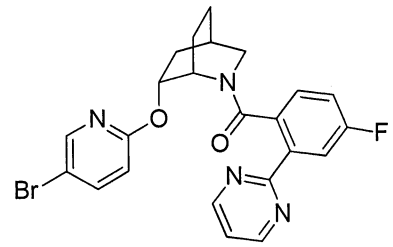
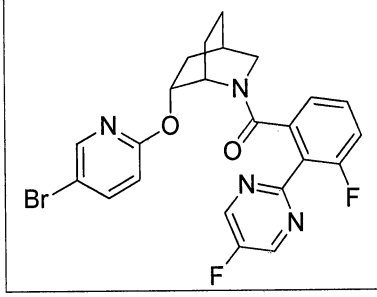
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

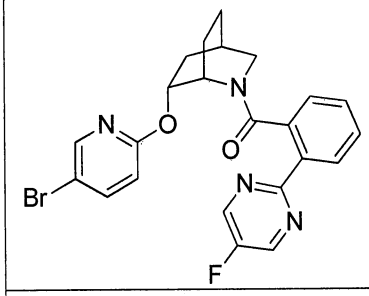
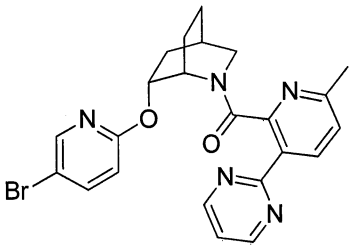
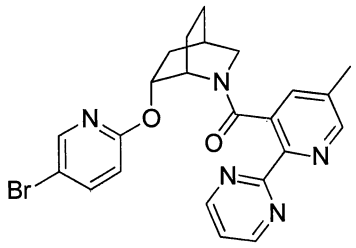
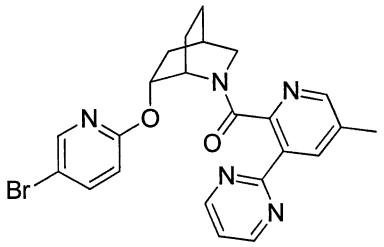
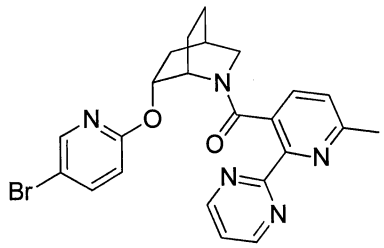
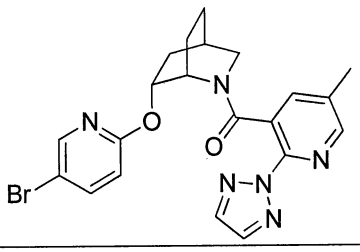
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-

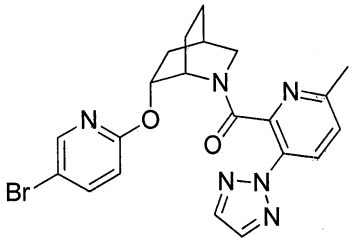
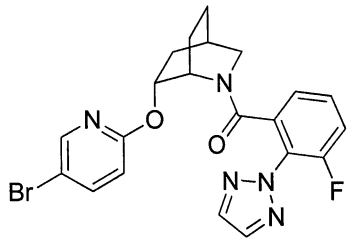
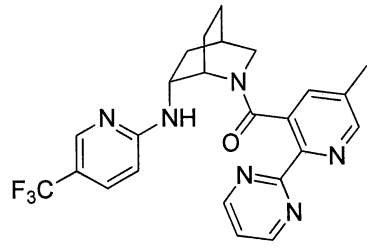
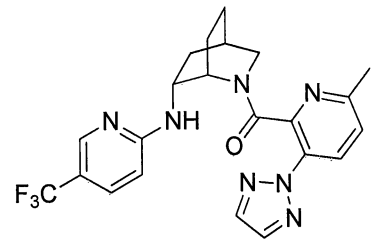
	yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

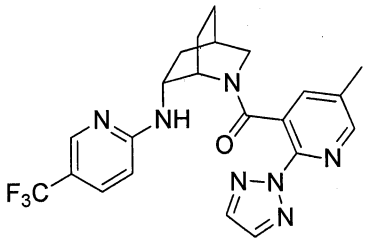
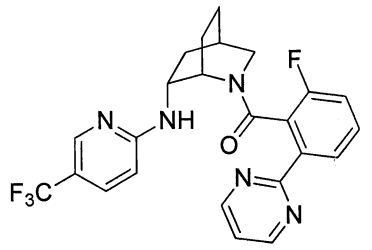
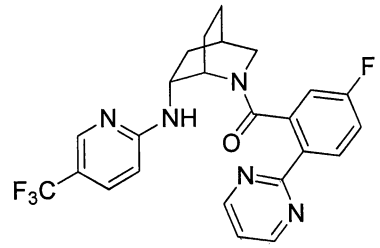
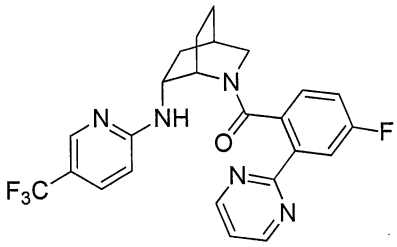
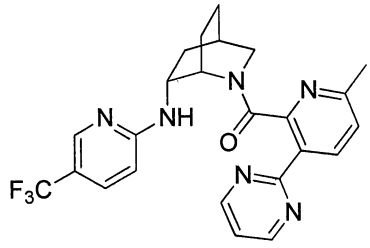
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-

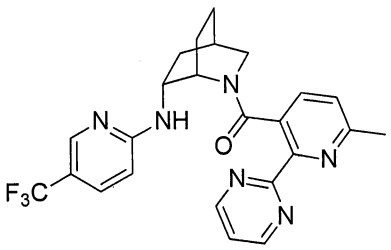
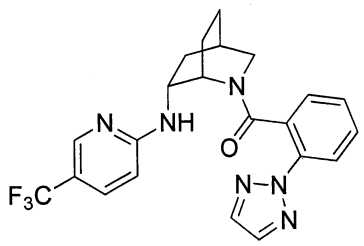
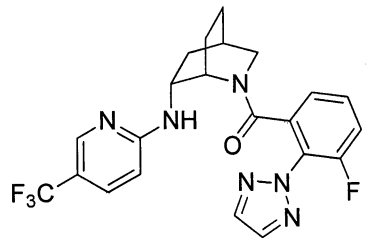
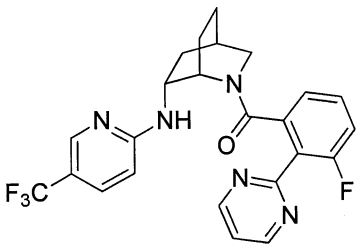
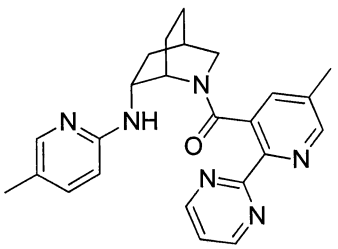
	yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;

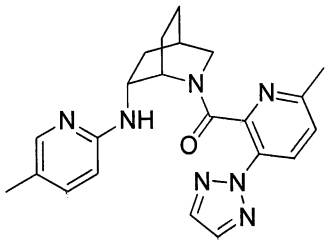
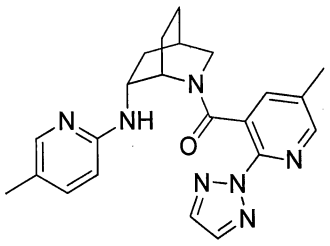
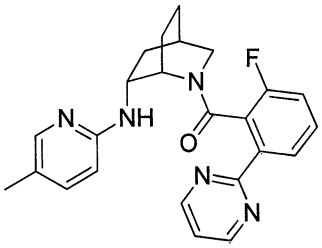
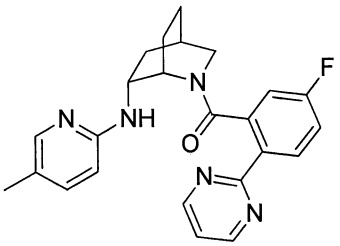
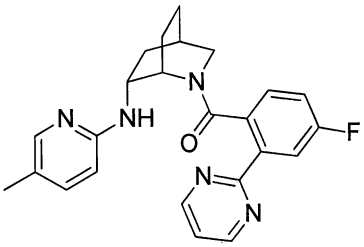
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

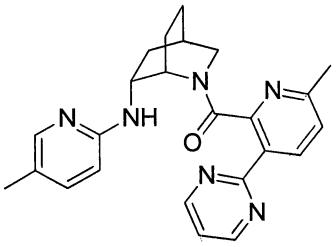
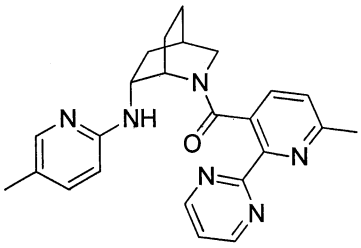
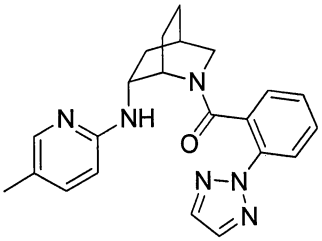
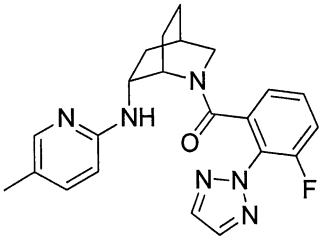
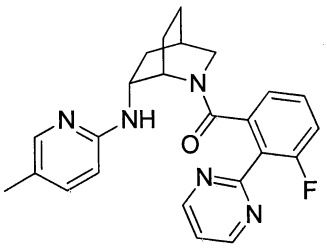
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-(5-flopyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-

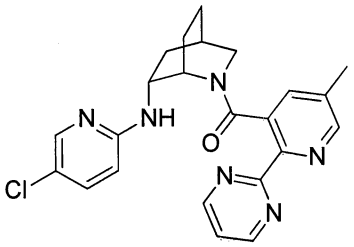
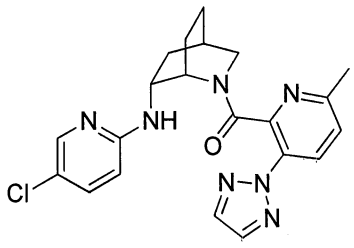
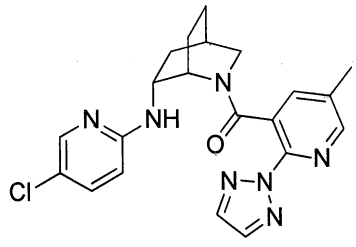
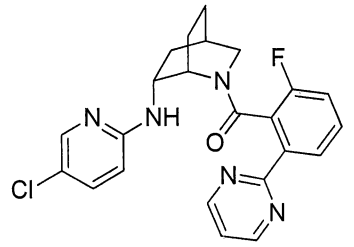
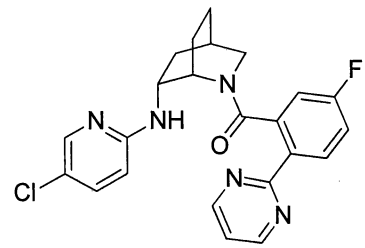
	triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

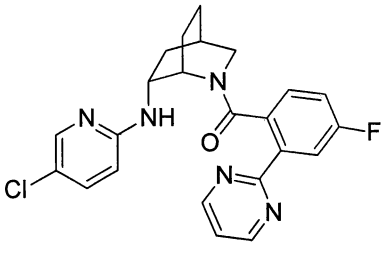
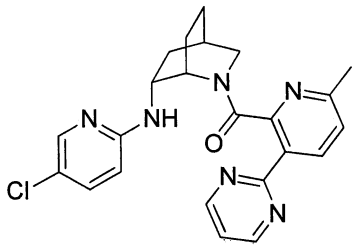
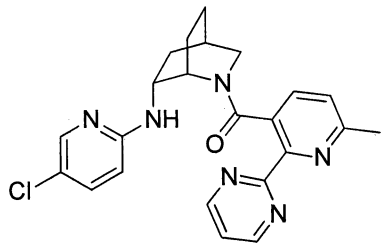
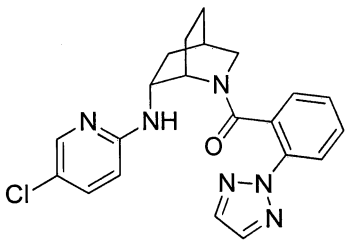
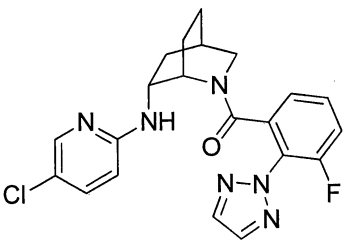
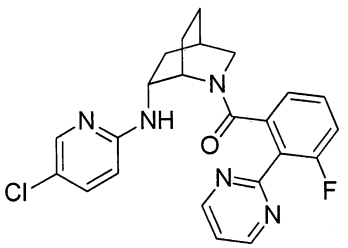
	(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-

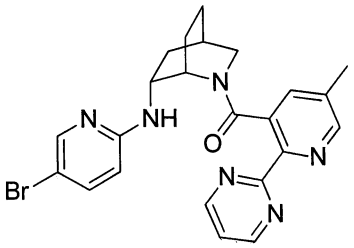
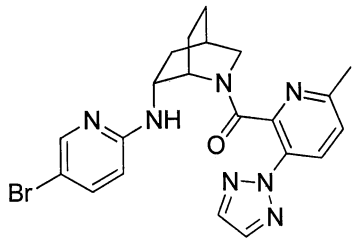
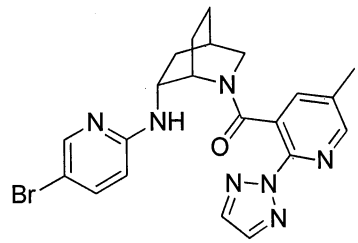
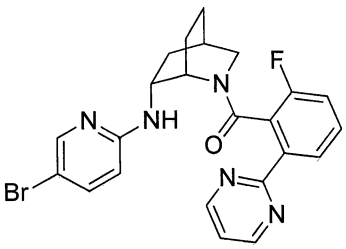
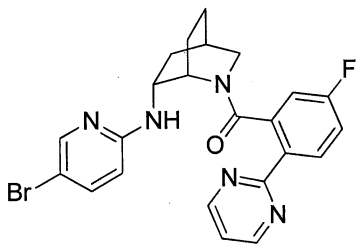
	yl)metanon;
	(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-

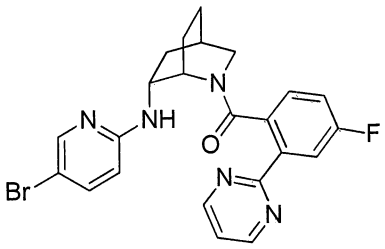
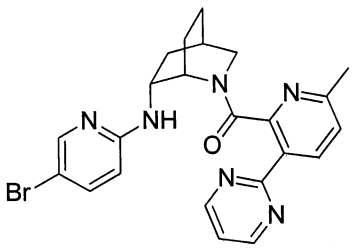
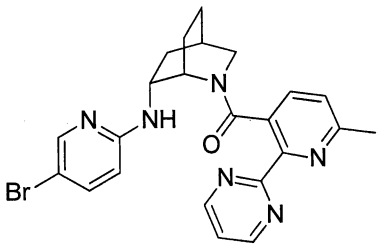
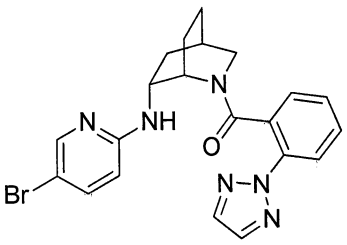
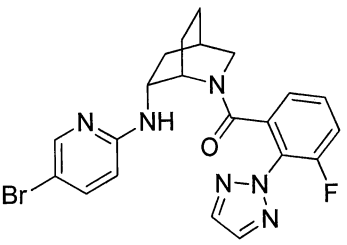
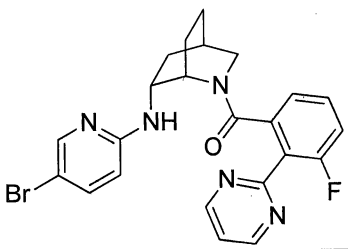
	yl)metanon;
	(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

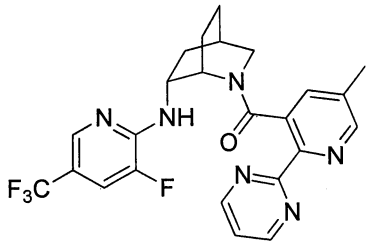
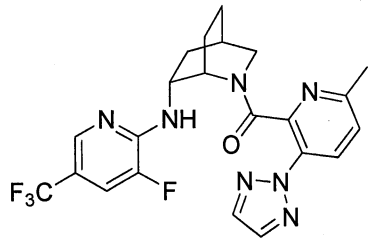
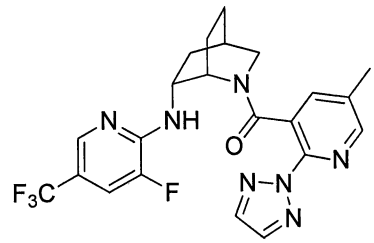
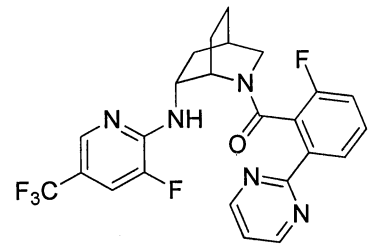
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

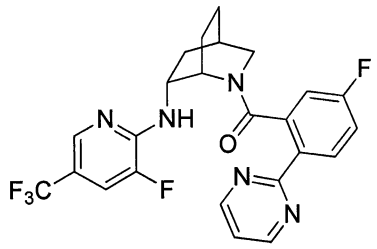
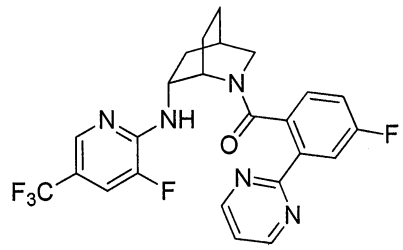
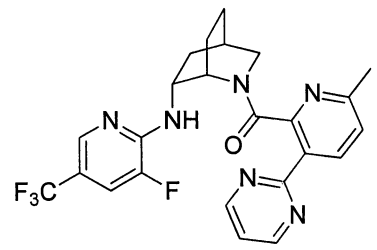
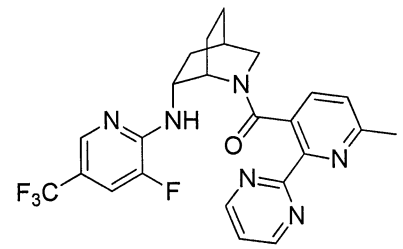
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

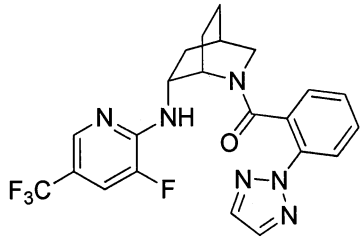
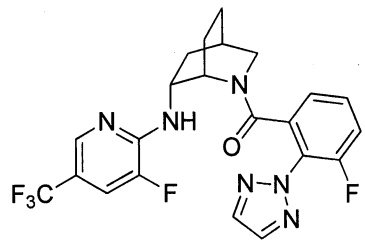
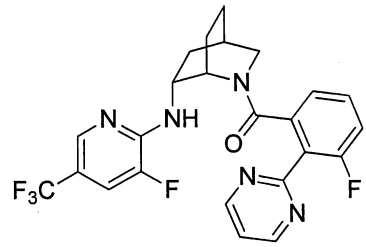
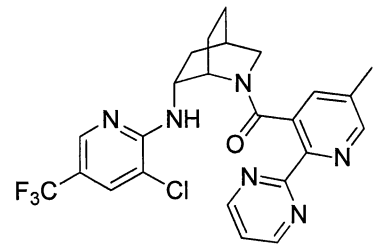
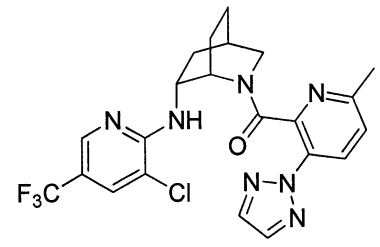
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-

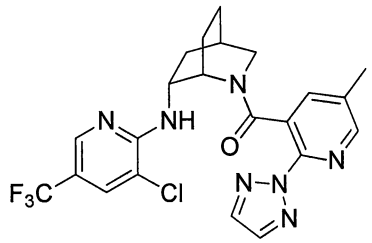
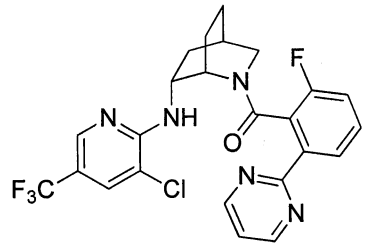
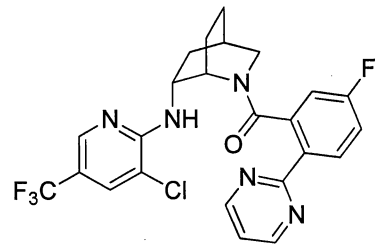
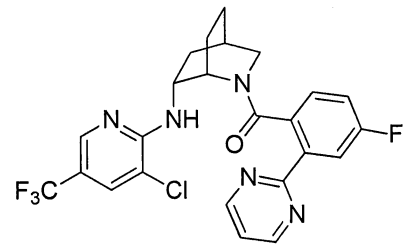
	yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

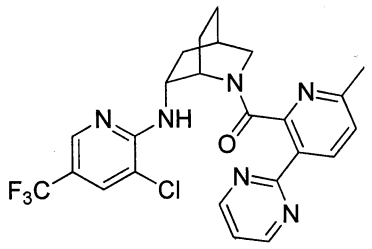
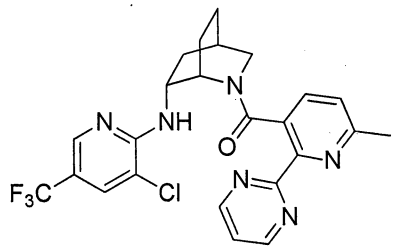
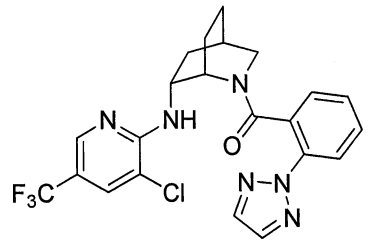
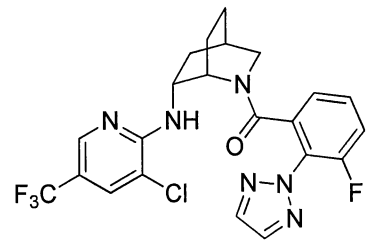
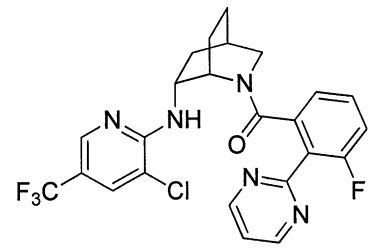
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-

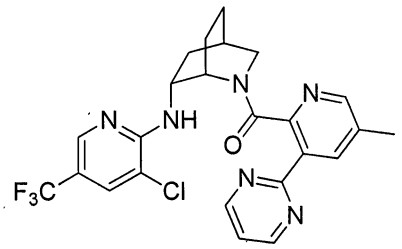
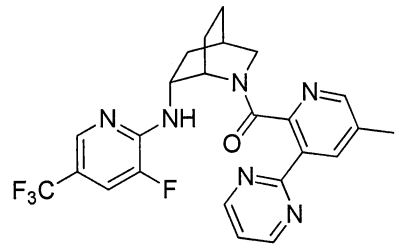
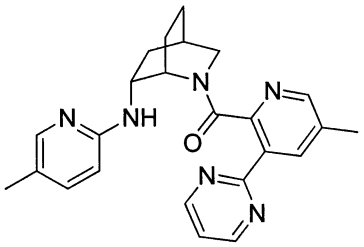
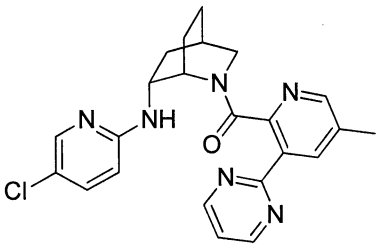
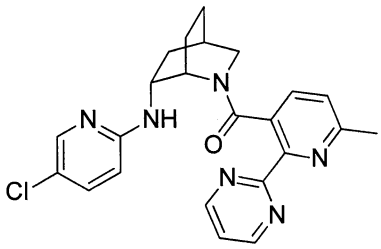
	yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

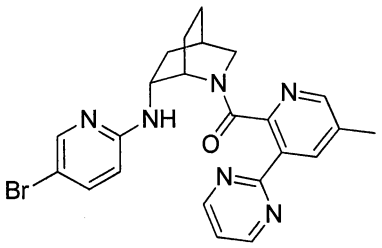
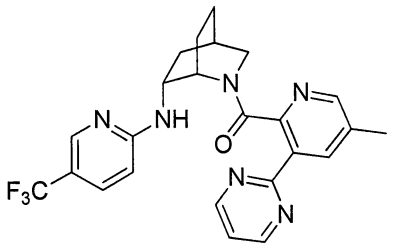
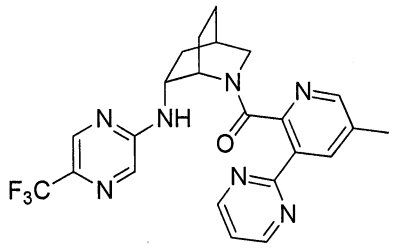
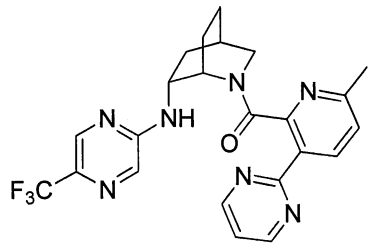
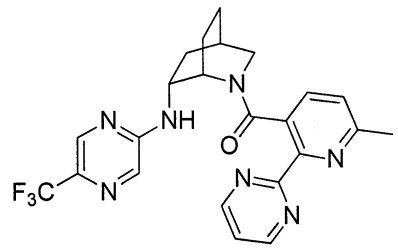
	(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;

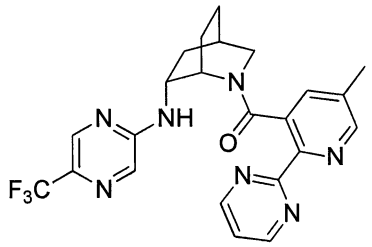
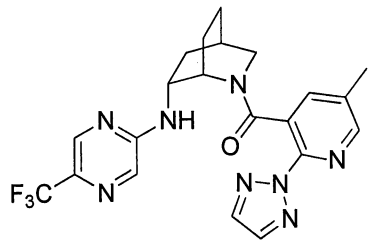
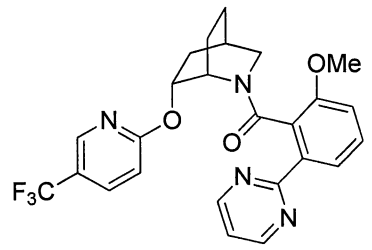
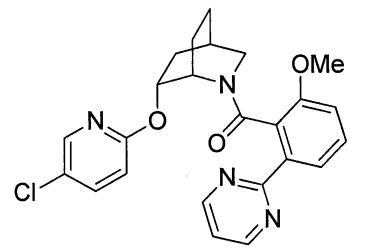
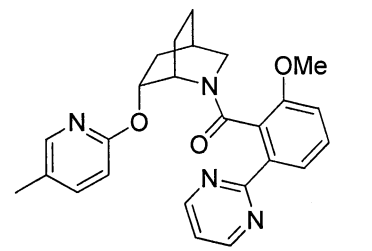
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-

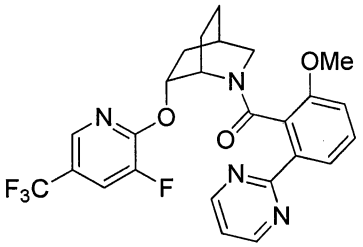
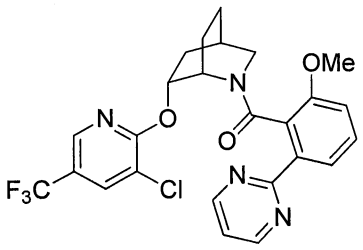
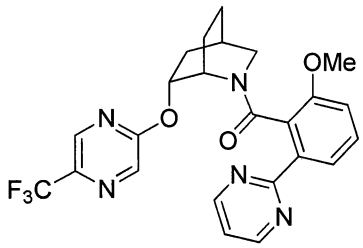
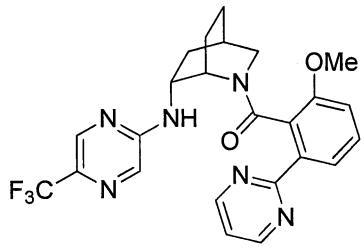
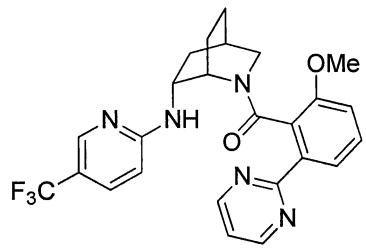
	yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-flo-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(4-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

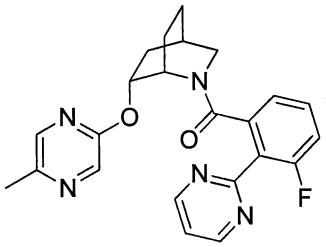
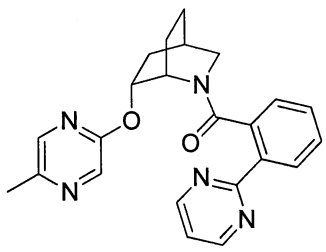
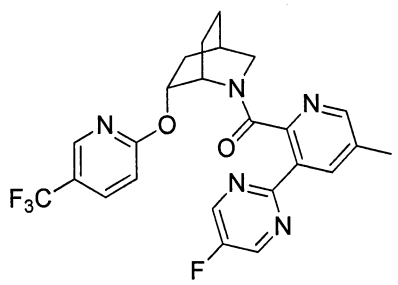
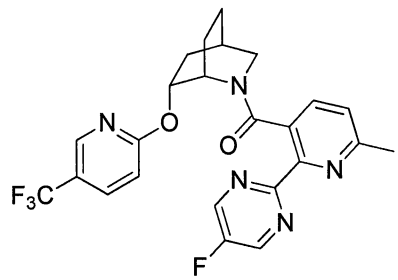
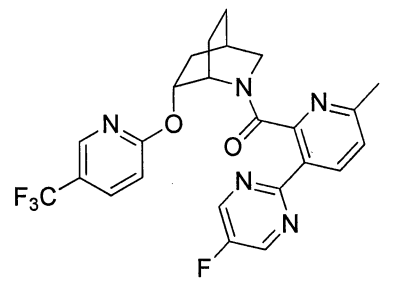
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;
	(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;

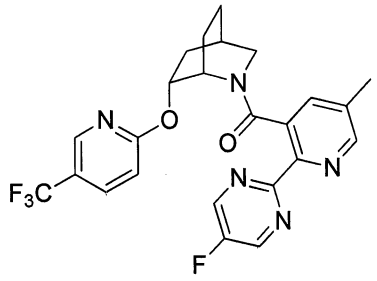
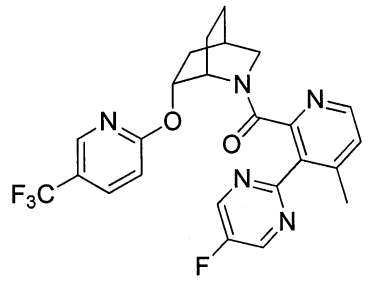
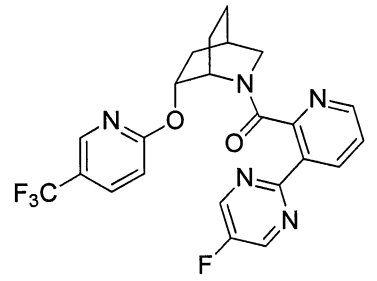
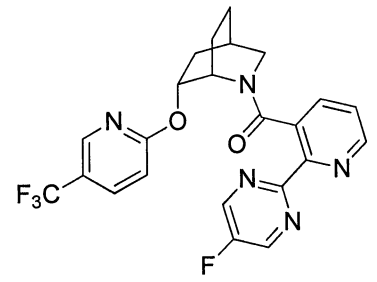
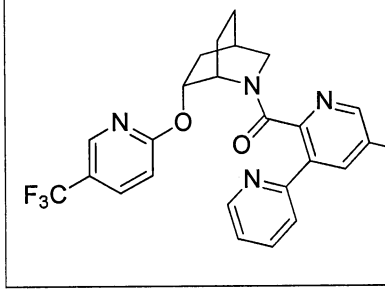
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)metanon;

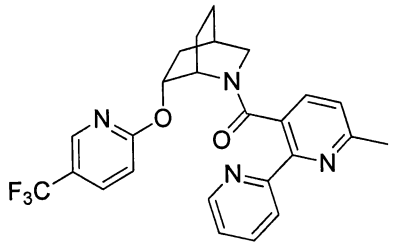
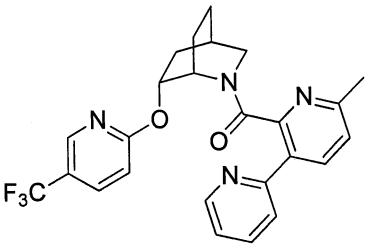
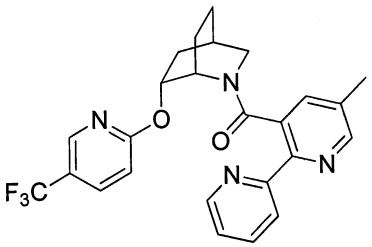
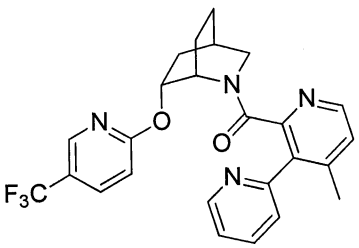
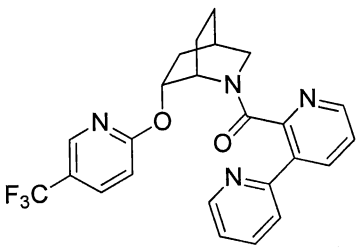
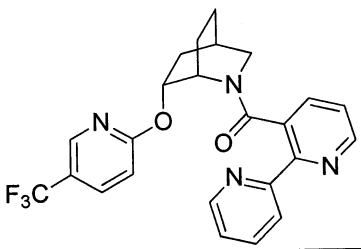
	((1S,4R,6R)-6-((5-bromopyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

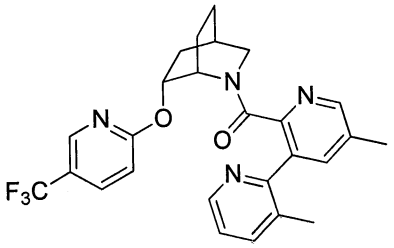
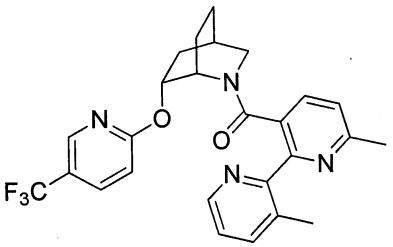
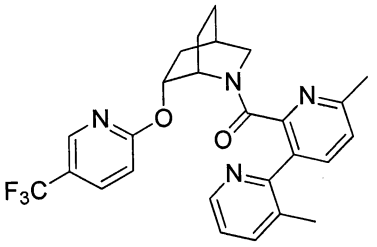
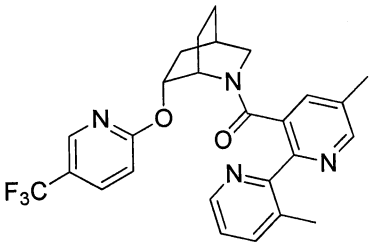
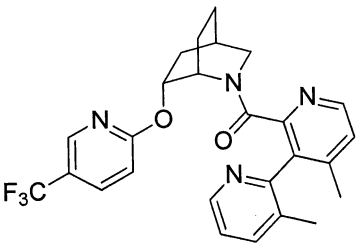
	(5-metyl-2-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-clopyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

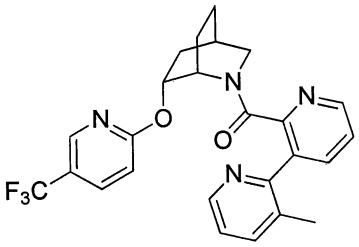
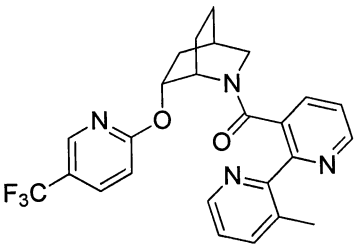
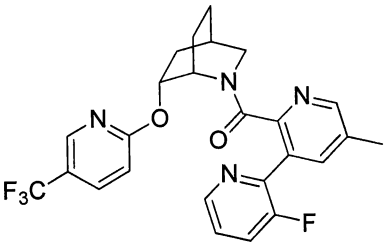
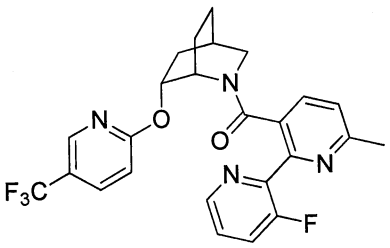
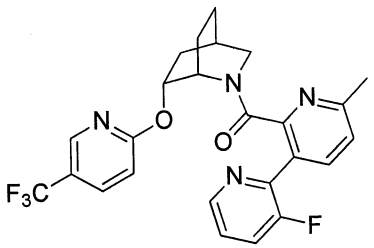
	((1S,4R,6R)-6-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-metoxy-6-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

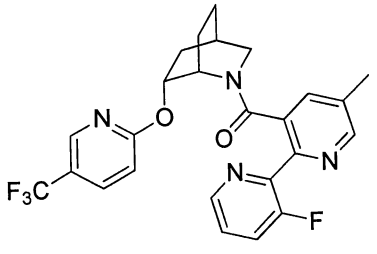
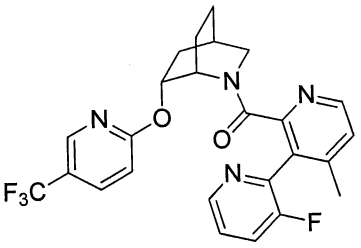
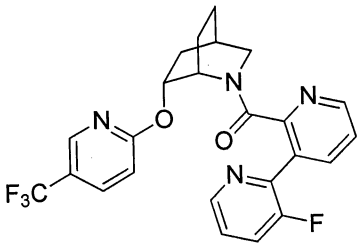
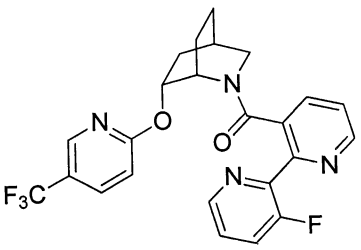
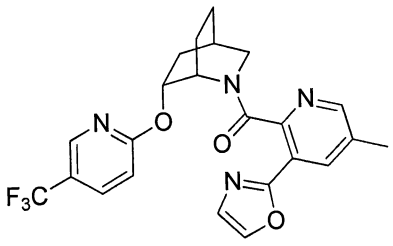
	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	((1S,4R,6R)-6-((5-metylpyrazin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

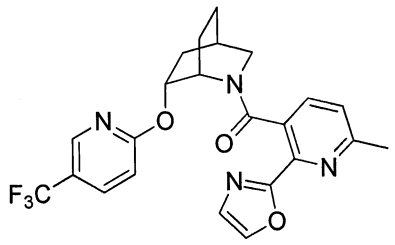
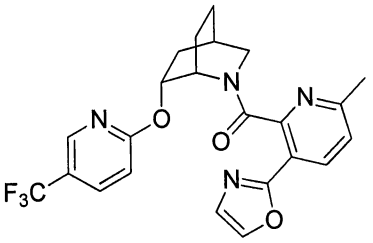
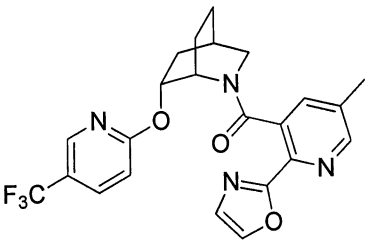
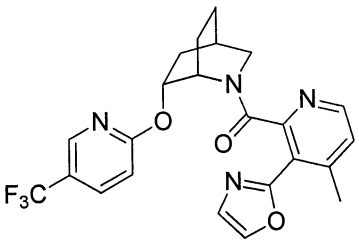
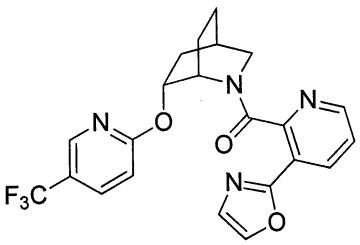
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

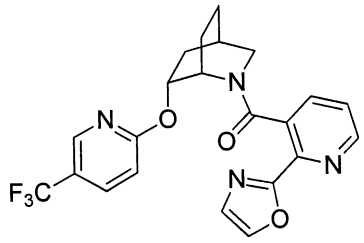
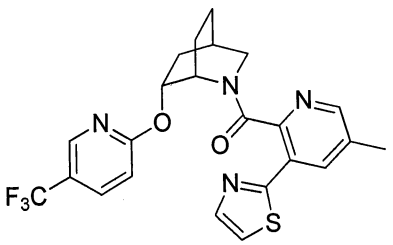
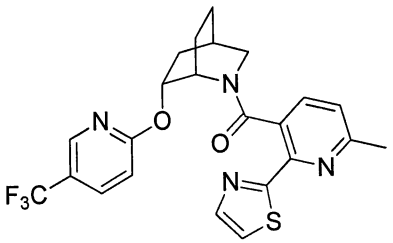
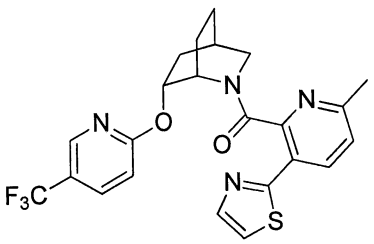
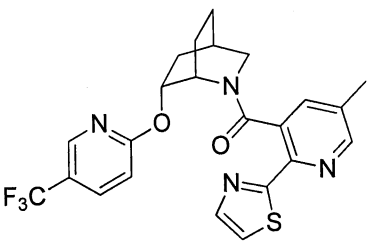
	(6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	[2,3'-bipyridin]-2'-yl((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	[2,2'-bipyridin]-3-yl((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-

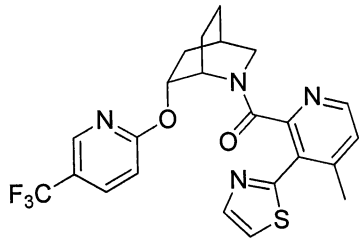
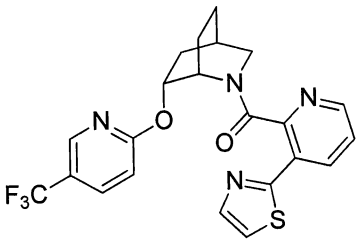
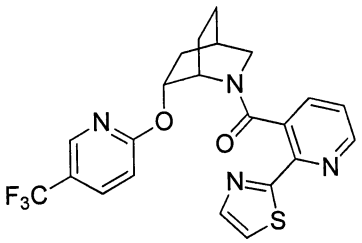
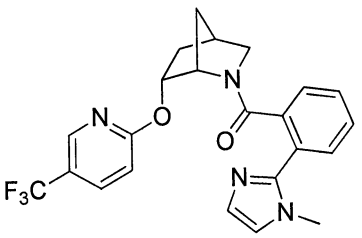
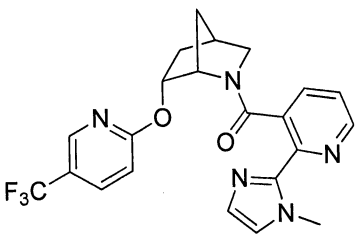
	yl)metanon;
	(3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3',5-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3,4'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

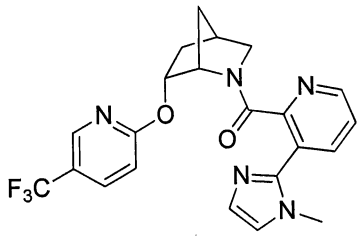
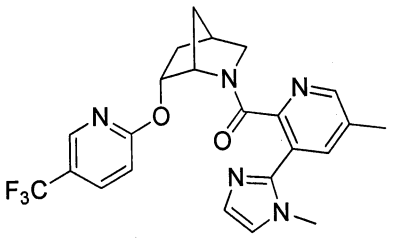
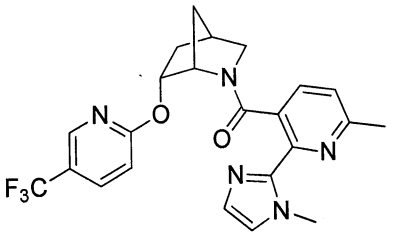
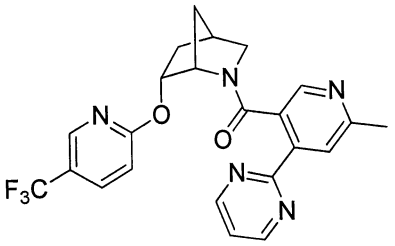
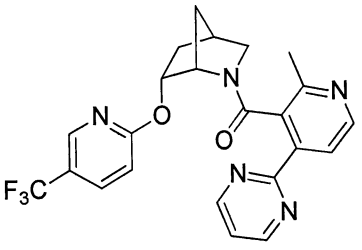
	(3-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3'-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

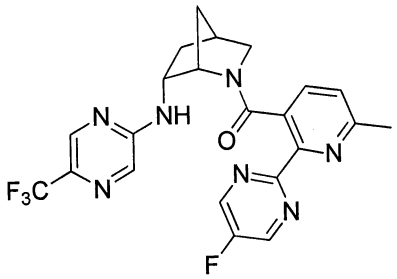
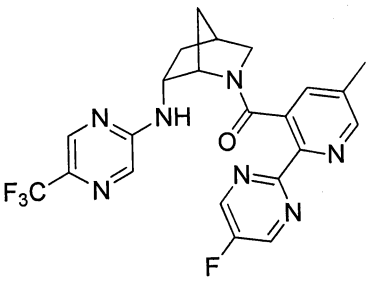
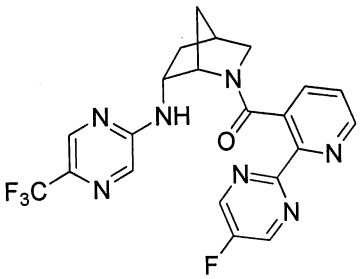
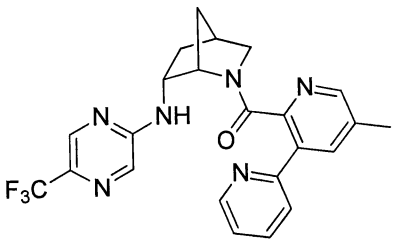
	(3'-flo-5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-4'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

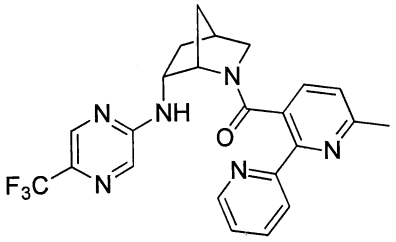
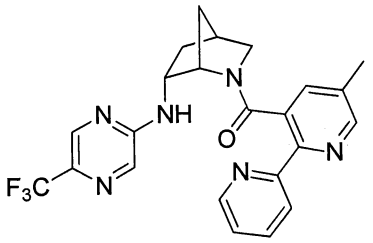
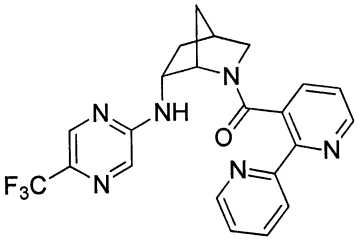
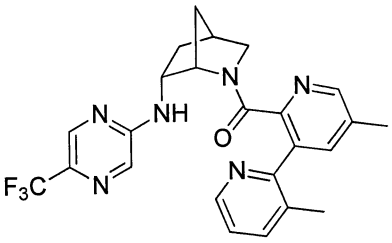
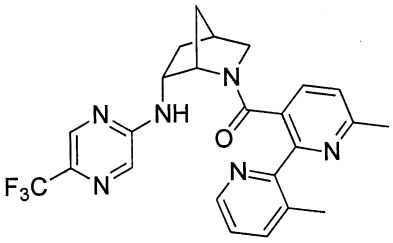
	(6-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(4-metyl-3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

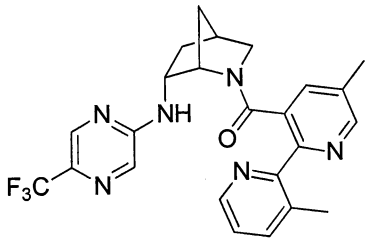
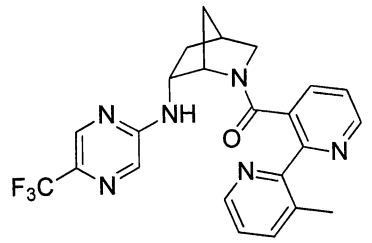
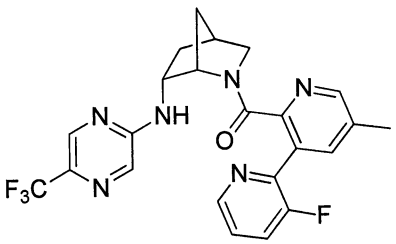
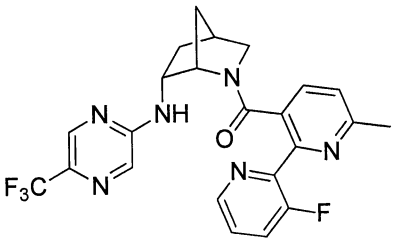
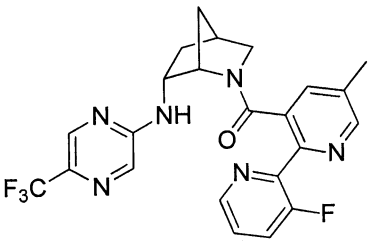
	(2-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

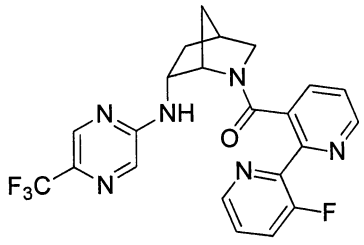
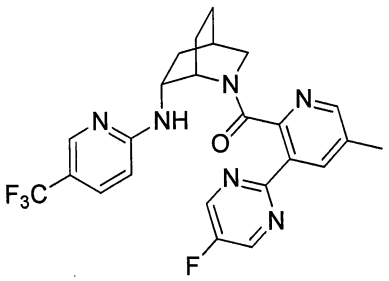
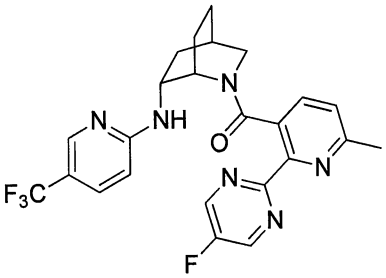
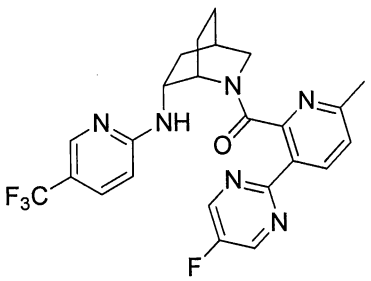
	(4-metyl-3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

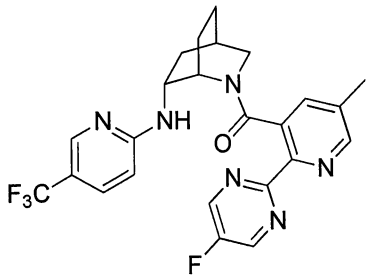
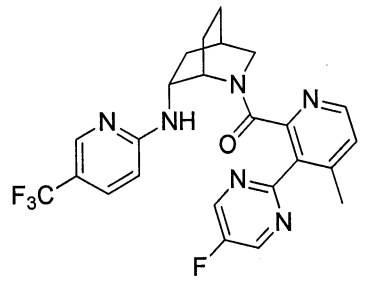
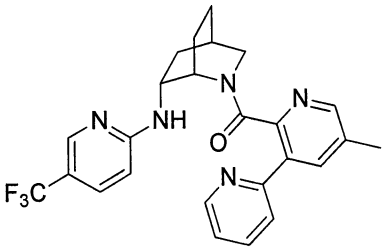
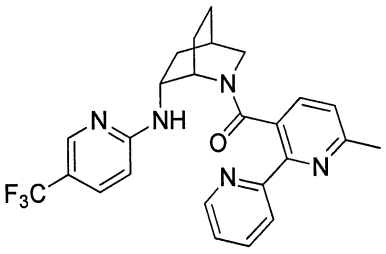
	(3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-metyl-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

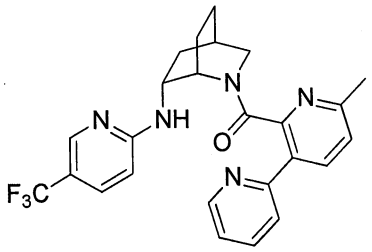
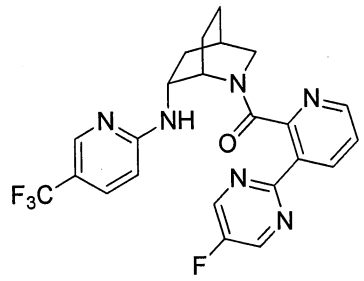
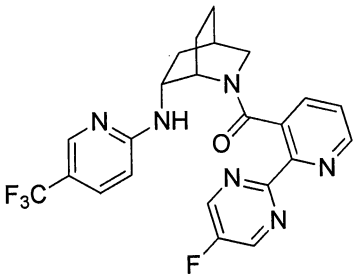
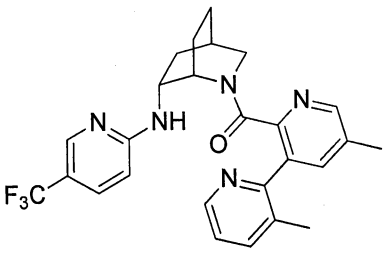
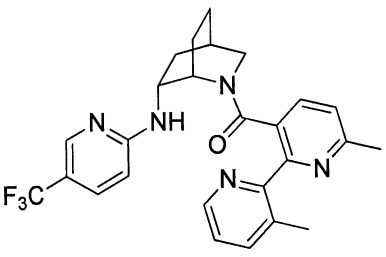
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

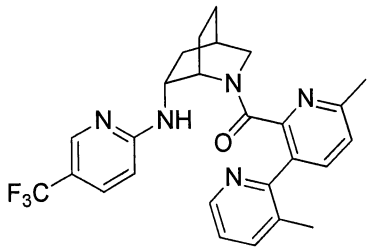
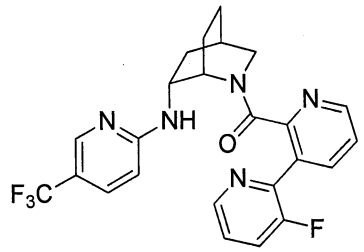
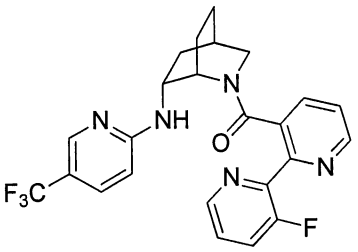
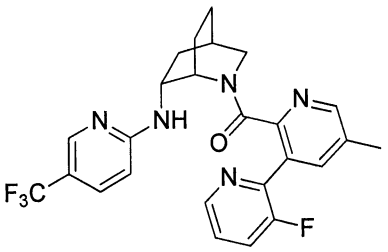
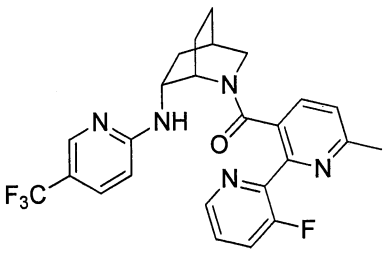
	(6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	[2,2'-bipyridin]-3-yl((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

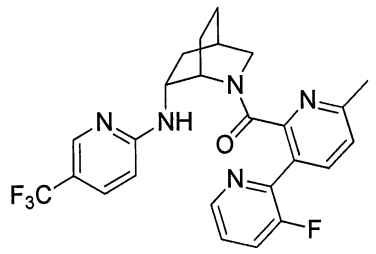
	(3',5-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3'-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-5-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

	(3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-6-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

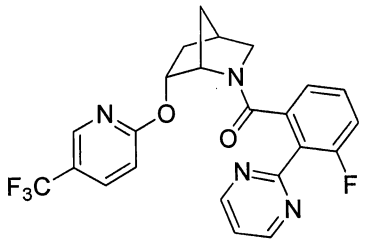
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)-5-metylpyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)-4-metylpyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

	(6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(2-(5-flopyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3,5'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3',6-dimetyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

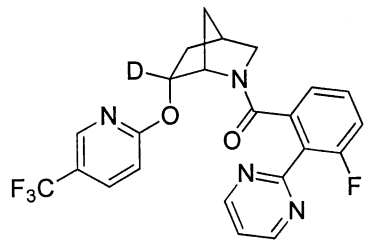
	(3,6'-dimetyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3-flo-5'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;
	(3'-flo-6-metyl-[2,2'-bipyridin]-3-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon;

và	
	(3-flo-6'-metyl-[2,3'-bipyridin]-2'-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)metanon.

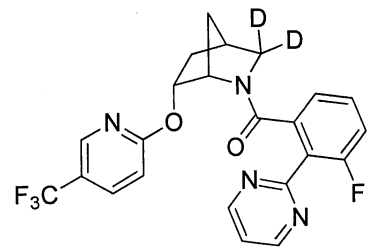
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon.

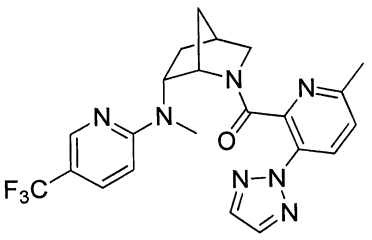
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-(6-^{2}H)-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon.

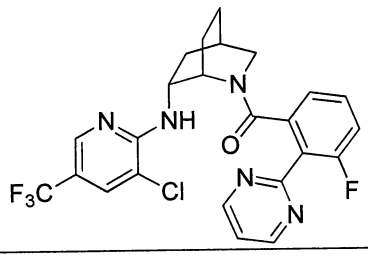
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

	(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]- (3-2H, 2H)-heptan-2-yl)metanon.

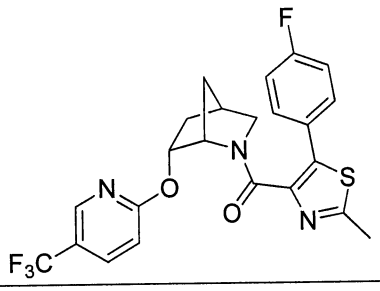
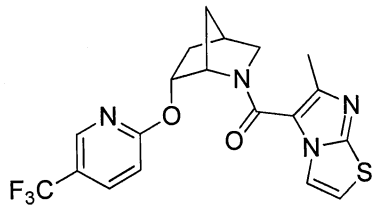
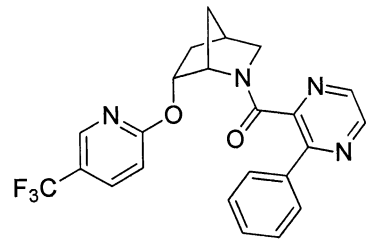
18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

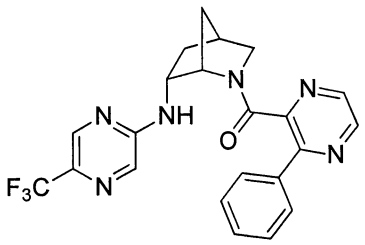
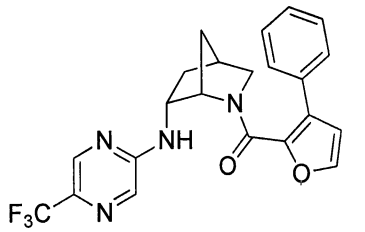
	((1S,4S,6R)-6-(metyl(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)(6-metyl-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-2-yl)metanon.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

	((1S,4R,6R)-6-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl)(3-flo-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon.

20. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này là:

	(R/S)-(5-(4-flophenyl)-2-metylthiazol-4-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(R/S)-(6-metylimidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)(6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;
	(3-phenylpyrazin-2-yl)((1S,4R,6R)-6-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon;

	(3-phenylpyrazin-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon; hoặc:
	(3-phenylfuran-2-yl)((1S,4S,6R)-6-((5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)amino)-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)metanon.

21. Chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, biến thể đồng vị, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14-20.

22. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm bất kỳ trong số các điểm phụ thuộc của nó và ít nhất một tá dược dược dụng.

23. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo điểm 2 hoặc điểm bất kỳ trong số các điểm phụ thuộc của nó và ít nhất một tá dược dược dụng.

24. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo điểm 21 và ít nhất một tá dược dược dụng.

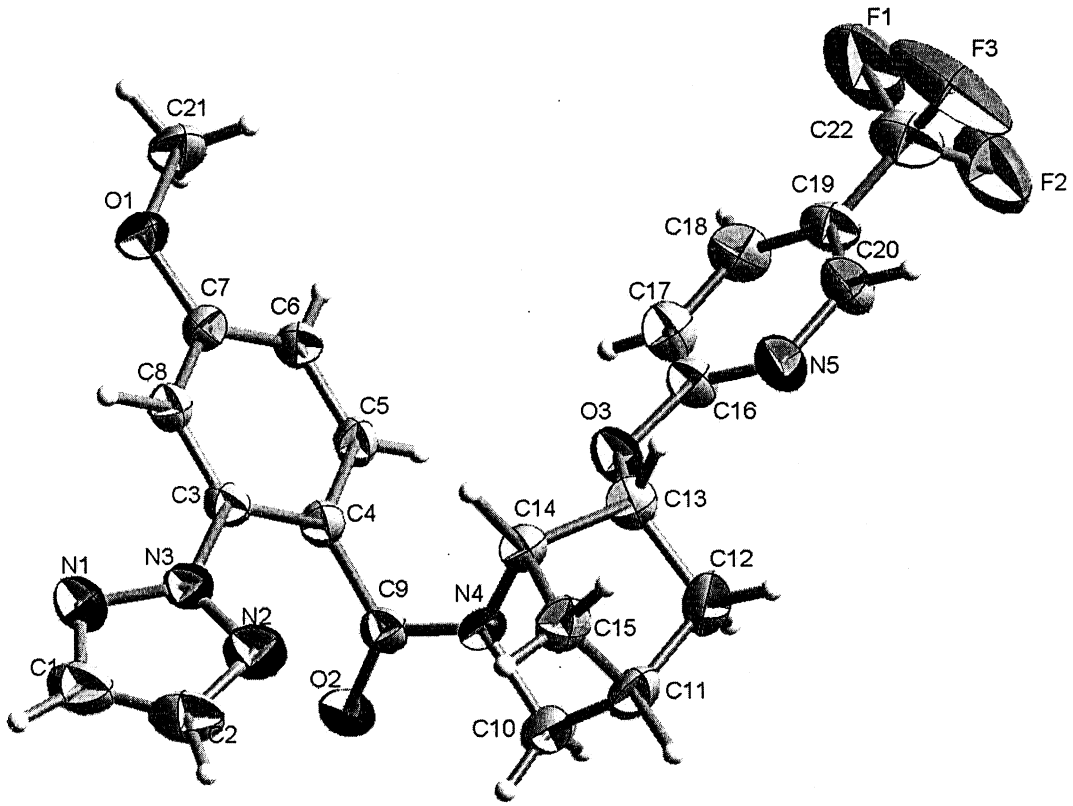

F1
F3
C21
C22
F2
O1
C19
C18
C20
C7
C6
C17
C8
N5
C5
O3
C16
C3
C4
C14
C13
N1
N3
C12
C9
N4
N2
C15
C1
O2
C11
C2
C10

Fig.1

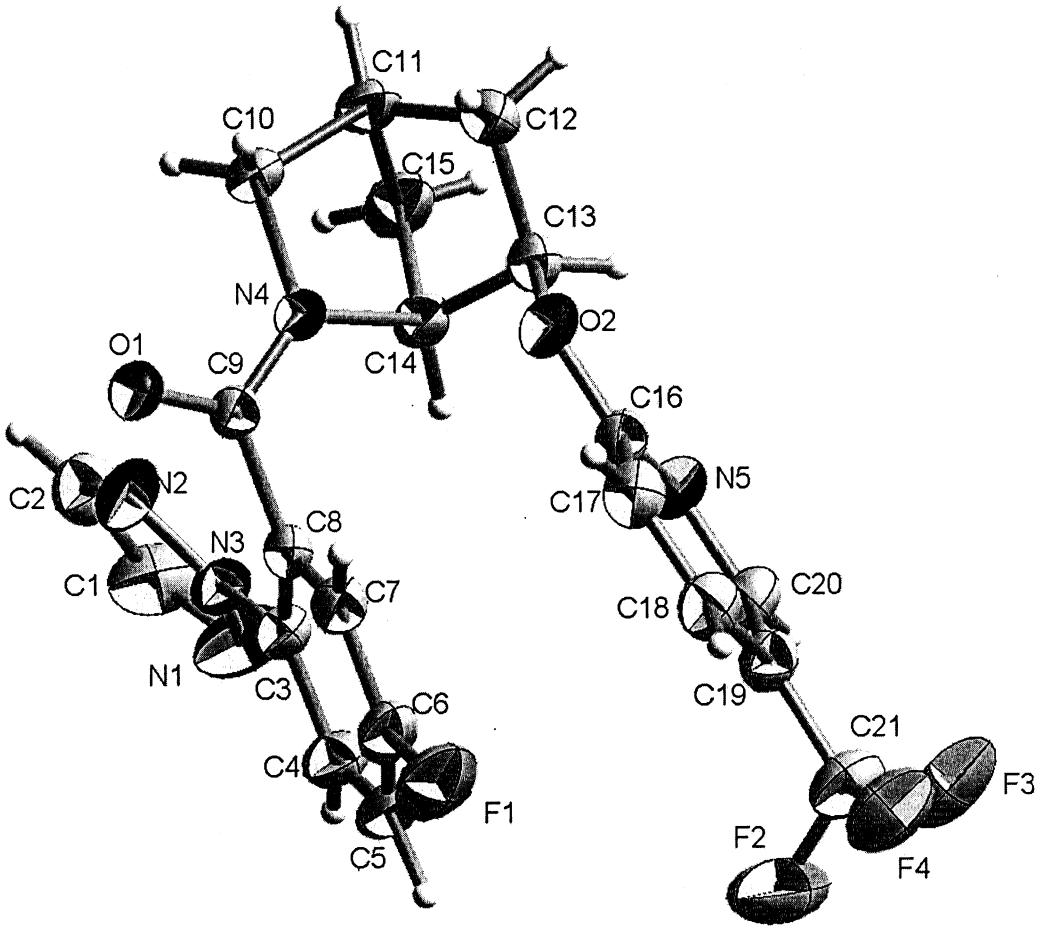

C11
C10
C12
C15
C13
N4
O2
O1
C9
C14
C16
N2
C2
N5
C17
C8
N3
C1
C7
C18
C20
N1
C3
C6
C19
C21
C4
F3
F1
F2
C5
F4

Fig.2