

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992858** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.02

(51) Int. Cl. *C07D 493/08* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.07

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНДУЦИРОВАНИЯ ХОНДРОГЕНЕЗА**

(31) **62/517,394**

(72) Изобретатель:

(32) **2017.06.09**

**Чои Ха-Соон, Цзян Цицин,
Лэджинес Джеймс Пол, Нгуйен Бао,
Петрасси Ханк Майкл Джеймс, Ван
Чжичэнь (US)**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2018/054123**

(87) **WO 2018/225009 2018.12.13**

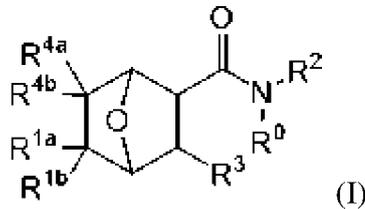
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

НОВАРТИС АГ (CH)

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер или стереоизомер, где переменные принимают значения, определенные в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам применения таких соединений для лечения повреждения сустава или травмы сустава у млекопитающего, для индуцирования выработки гиалинового хряща или для индуцирования дифференцировки хондрогенных клеток-предшественников в зрелые хондроциты.

A1

201992858

201992858

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-559921EA/045

СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНДУКЦИРОВАНИЯ ХОНДРОГЕНЕЗА ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным номером 62/517394, поданной 9 июня 2017 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения или предотвращения повреждения суставов в результате травмы сустава и артрита.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Остеоартрит (ОА) представляет собой наиболее распространенное заболевание опорно-двигательной системы. В настоящее время от него страдают примерно 40 миллионов американцев; согласно прогнозам в течение следующих двадцати лет это число возрастет до 60 миллионов в результате старения населения и увеличения продолжительности жизни, что сделает его четвертой по значимости причиной утраты трудоспособности. ОА характеризуется медленным дегенеративным разрушением сустава, затрагивающим как суставной хрящ (содержащий клетки и матрикс, которые вырабатывают смазку и служат амортизатором для сустава), так и субхондральную кость, лежащую под суставным хрящом. ОА может считаться последствием различных этиологических факторов. Например, он может быть обусловлен аномальным биомеханическим стрессом или генетическими или приобретенными аномалиями суставного хряща или кости. Современные методы лечения ОА включают обезболивание пероральными НПВП или селективными ингибиторами циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), внутрисуставную (IA) инъекцию такими средствами, как кортикостероиды и гиалуронан, и хирургические подходы.

Повреждение сустава, например, острая травма сустава, такая как разрыв мениска или связки, или внутрисуставной перелом, также может привести к артриту, например, к посттравматическому артриту. Поскольку суставной хрящ имеет ограниченную способность к восстановлению, даже небольшое не выявляемое повреждение зачастую может со временем ухудшиться и привести к возникновению ОА. Современные способы лечения травм суставов могут включать хирургическое вмешательство и другие инвазивные процедуры, направленные на регенерацию поврежденных суставов, а также лечение средствами для уменьшения боли и воспаления.

Мезенхимальные стволовые клетки (MSC) присутствуют в суставном хряще взрослого человека и после выделения могут быть запрограммированы *in vitro* на дифференцировку в хондроциты и другие линии дифференцировки мезенхимальных клеток, а также могут применяться для регенерации хряща. Частично этот процесс регулируется факторами роста (TGF β , BMP), условиями в сыворотке и контактом клетка-клетка.

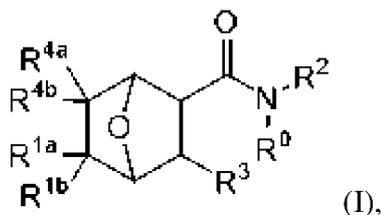
В WO 2011/008773 описаны пептидные композиции и применение этих композиций для лечения или профилактики артрита и травмы сустава и для индуцирования дифференцировки мезенхимальных клеток в хондроциты. Кроме того, в WO 2012/129562 описаны низкомолекулярные соединения, композиции и применение этих композиций для ослабления артрита и травмы сустава и для индуцирования дифференцировки мезенхимальных клеток в хондроциты.

Хотя хирургические методы и регенеративные технологии достигли определенного прогресса в восстановлении хряща, замедлении дегенерации и улучшении восстановления поврежденного сустава, существует постоянная потребность в улучшении композиций и способов для эффективной регенерации хряща, лечения повреждений суставов и облегчения или предотвращения ОА.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения или предотвращения повреждения суставов в результате травмы сустава и артрита.

В одном аспекте изобретение относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру;



где R^0 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой фенил; 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил, каждый из которых имеет от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; где R^2 является незамещенным или замещенным;

R^3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S; где R^3 является незамещенным или замещенным ;

каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} независимо, представляет собой водород, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси-группу,

C_{1-6} алкил, $-NR^7R^8$ или $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; или где один из R^{1a} и R^{1b} вместе с одним из R^{4a} и R^{4b} образуют циклопропил с двумя атомами углерода, к которым соответственно присоединены указанные R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} ;

каждый из R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^8 представляет собой водород, C_{3-7} циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где указанный C_{3-7} циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклил R^8 является незамещенным или замещенным;

альтернативно, R^5 и R^6 или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены в $-NR^5R^6$ или $-NR^7R^8$, соответственно, образуют 5- или 6-членный

гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

при условии, что R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} все не могут быть водородом; а также

при условии, что когда R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} или R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, другой заместитель на том же атоме углеродного кольца не является водородом.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлен комбинированный состав, в частности, фармацевтический комбинированный состав, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера и одно или несколько терапевтически активных средств.

Соединения данного изобретения, отдельно или в сочетании с одним или несколькими терапевтически активными средствами, могут быть использованы для лечения, улучшения или предотвращения острого повреждения или травмы сустава, такого как артрит (остеоартрит, травматический артрит, системный ревматоидный артрит) или дегенеративного заболевания диска. Кроме того, соединения данного изобретения, отдельно или в сочетании с одним или несколькими терапевтически активными агентами, могут быть использованы для индуцирования образования гиалинового хряща или для индуцирования дифференцировки хондрогенных клеток-предшественников в зрелые хондроциты зрелых хондроцитов, продуцирующие внеклеточный матрикс гиалинового хряща.

Если не указано иное, термин «соединения настоящего изобретения» относится к соединениям Формулы (I) и ее подформулы (например, Формулы (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), (1F), (1G), (1H), (1I), (1J), (1K), (1L), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (2I), (2J), (2K), (2L)) и их солям, а также всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и изотопно-меченым соединениям (включая замещения дейтерием), а также образованным из них фрагментам.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает новые соединения, которые стимулируют выработку гиалинового хряща в поврежденных суставах.

В одном аспекте настоящего изобретения предложены новые соединения и композиции для восстановления хряща. Также предложены композиции и способы лечения, предотвращения или ослабления артрита или травмы сустава путем введения соединения или композиции данного изобретения в сустав, хрящевую ткань или проксимальную ткань хряща или системно. Кроме того, изобретение относится к композициям и способам индуцирования дифференцировки хондрогенных предшественников в нормальные гиалиновые хондроциты.

Определения

Для целей толкования данного описания будут применяться следующие определения, и при необходимости термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число, и наоборот.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₆алкокси-группа" означает радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁₋₆алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры C₁₋₆алкокси-группы включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутокси-, пентокси- и гексокси-группы. Алкильная часть алкокси-группы может быть необязательно замещенной, а заместители включают заместители, описанные для алкильной группы ниже.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₆алкил" означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, состоящий только из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, содержащий от одного до шести атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Термин "C₁₋₄алкил" следует истолковывать соответственно. Примеры C₁₋₆алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (*изо*-пропил), *n*-бутил, *n*-пентил и 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил). Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, галоген, гидроксил, алкокси-группу, циано-группу, аминогруппу, ацил, арил, арилалкил и циклоалкил или гетероформу одной из этих групп, каждая из которых может быть замещена заместителями, подходящими для конкретной группы.

«Амино-группа» в контексте данного описания относится к радикалу -NH₂. Если аминогруппа описывается как «замещенная» или «необязательно замещенная», термин включает NR'R", где каждый R 'и R" независимо представляет собой H или алкил, алкенил, алкинил, ацил, арил, арил, циклоалкил, арилалкил-циклоалкилалкильную группу или гетероформу одной из этих групп, и каждый из алкила, алкенила, алкинила, ацила, арила, арилалкила или групп или гетероформ одной из этих групп необязательно замещен заместителями, описанными в данном документе, как подходящие для соответствующей группы. Если не указано иное, соединения данного изобретения, содержащие аминогруппы, могут включать их защищенные производные. Подходящие защитные группы для аминогрупп включают ацетил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобное.

Используемый здесь термин «амино-C₁₋₆ алкил» относится к C₁₋₆ алкильному радикалу, как определено выше, где один из атомов водорода C₁₋₆ алкильной группы заменен первичной аминогруппой. Типичные примеры амино-C₁₋₆ алкила включают, но не ограничиваются ими, аминометил, 2-аминоэтил, 2-аминопропил, 3-аминопропил, 3-аминопентил и 5-аминопентил.

Используемый в данном документе термин "C₁₋₄алкиламино" означает радикал формулы -NH-R_a, где R_a представляет собой C₁₋₄ алкильный радикал, определенный выше.

«Ароматический» в контексте данного документа относится к фрагменту, в котором составляющие атомы образуют ненасыщенную кольцевую систему, где все атомы в кольцевой системе sp²-гибридизованы, а общее число π-электронов равно 4n+2.

Ароматическое кольцо может быть таким, что атомы кольца представлены только атомами углерода или могут включать атомы углерода и атомы, отличающиеся от углерода (см. «Гетероарил»).

«Арил», используемый в данном описании, относится к моноциклической или полициклической ароматической совокупности колец, содержащей 6-14 атомов в кольце, где все атомы кольца являются атомами углерода. Обычно арил представляет собой 6-членную (атомов в кольце) моноциклическую, 10-12-членную бициклическую или 14-членную конденсированную трициклическую ароматическую кольцевую систему. 6-14-членные арилы включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, азуленил и антраценил. Арил может быть незамещен или замещен 1-5 (например, одним, или двумя, или тремя) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксигруппы, тиола, цианогруппы, нитрогруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкенила, C_{1-4} алкинила, C_{1-4} алкоксигруппы, тио- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкенилокси-группы, C_{1-4} алкинилокси, галогена, C_{1-4} алкилкарбонила, карбокси-группы, C_{1-4} алкоксикарбонила, аминогруппы, C_{1-4} алкиламиногруппы, ди- C_{1-4} алкиламиногруппы, C_{1-4} алкиламинокарбонила, ди- C_{1-4} алкиламинокарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламиногруппы, C_{1-4} алкилкарбонил(C_{1-4} алкил)аминогруппы, сульфонила, сульфоамила, алкилсульфоамила, C_{1-4} алкиламиносульфонила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из вышеупомянутых заместителей может быть дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, алкила, гидроксигруппы или C_{1-4} алкоксигруппы. Если «арил» представлен вместе с другим радикалом, таким как «арилалкил», «арилоксиалкил», «арилоксикарбонил», «арилоксикарбонилалкил», то арильная часть должна иметь то же значение, что и в вышеупомянутом определении арила. Термин «бициклический» или «бициклил» в данном контексте относится к циклической совокупности двух колец, где два кольца слиты вместе, связаны одной связью или связаны двумя мостиковыми атомами. Кольца могут быть карбоциклилом, гетероциклилом или их смесью.

«Кольцо с внутренним мостиком» в данном контексте означают полициклическую кольцевую систему, где атомы кольца, которые являются общими для двух колец непосредственно не связаны друг с другом. Одно или несколько колец кольцевой системы могут также содержать гетероатомы в качестве атомов кольца. Неисключительные примеры мостиковых колец включают норборнанил, оксабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[2.2.1]гептанил, адамантанил и т.п.

«Циклоалкил» в данном контексте означает радикал, содержащий неароматическую, насыщенную моноциклическую, бициклическую, трициклическую, конденсированную, мостиковую или спиро-полициклическую углеводородную кольцевую систему с 3-14 членами кольца, где все члены кольца являются атомами углерода. Типичные моноциклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил и т.п. Типичные бициклические циклоалкилы включают бицикло[2.2.1]гептан,

бицикло[3.2.1]октанил, борнил, норборнанил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил. Типичные трициклические циклоалкильные группы включают, например, адамантанил. Циклоалкил может быть незамещенным или замещенным одним, или двумя, или тремя, или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила, тиола, циано-, нитро-, оксо-, алкилиминогруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкенила, C_{1-4} алкинила, C_{1-4} алкокси-группы, C_{1-4} тиалкила, C_{1-4} алкенилокси-группы, C_{1-4} алкинилокси-группы, галогена, C_{1-4} алкилкарбонила, карбоксила, C_{1-4} алкоксикарбонила, аминогруппы, C_{1-4} алкиламиногруппы, ди- C_{1-4} алкиламиногруппы, C_{1-4} алкиламинокарбонила, ди- C_{1-4} алкиламинокарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламиногруппы, C_{1-4} алкилкарбонил(C_{1-4} алкил)аминогруппы, сульфонила, сульфоамила, алкилсульфоамила, C_{1-4} алкиламиносульфонила, где каждая из вышеупомянутых углеводородных групп (например, алкильный, алкенильный, алкинильный, алкоксильный остатки) может быть дополнительно замещена одним или несколькими остатками, независимо выбранными в каждом случае из галогена, гидроксила или C_{1-4} алкокси-группы.

«Циано-группа» в контексте данного описания относится к радикалу -CN.

Термин « EC_{50} » в данном контексте означает молярную концентрацию модулятора, которая обеспечивает 50%-ную эффективность.

Термин « IC_{50} » в данном контексте означает молярную концентрацию ингибитора или модулятора, которая обеспечивает 50%-ную эффективность.

Термин «конденсированное кольцо» в данном контексте относится к совокупности многих колец, где кольца, входящие в совокупность колец, соединены так, что атомы кольца, которые являются общими для двух колец, непосредственно связаны друг с другом. Совокупности конденсированных колец могут быть насыщенными, частично насыщенными, ароматическими, карбоциклическими, гетероциклическими и т.п. Неограничивающие примеры обычных конденсированных колец включают декалин, нафталин, антрацен, фенантрен, индол, бензофуран, пурин, хинолин и т. п.

Термин «галогено» или «галоген» в данном контексте относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин «галогензамещенный C_{1-6} алкил» в данном контексте означает C_{1-6} алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой атомы галогенов, определенных выше. Примеры галогензамещенного C_{1-6} алкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил.

«Гетероарил» в данном контексте относится к 5- или 6-членному ароматическому моноциклическому кольцевому радикалу, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, каждый из которых выбран из азота, кислорода и серы. Гетероарильный радикал может быть присоединен по атому углерода или гетероатому. Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, фурил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил, тиазолил,

изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тетразолил, пиазинил, пиридазинил, пиримидил или пиридил. Гетероарил может быть незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксила, тиола, циано-, нитро-, оксо-, алкилиминогруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкенила, C_{1-4} алкинила, C_{1-4} алкокси-группы, тио C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкенилокси-группы, C_{1-4} алкинилокси-группы, галогена, C_{1-4} алкилкарбонила, карбоксила, C_{1-4} алкоксикарбонила, аминогруппы, C_{1-4} алкиламиногруппы, ди- C_{1-4} алкиламиногруппы, C_{1-4} алкиламинокарбонила, ди- C_{1-4} алкиламинокарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламиногруппы, C_{1-4} алкилкарбонил(C_{1-4} алкил)аминогруппы, сульфонил, сульфоамил, алкилсульфоамил, C_{1-4} алкиламиносульфонил, где каждая из вышеупомянутых углеводородных групп (например, алкильный, алкенильный, алкинильный, алкоксильный остатки) могут быть дополнительно замещены одним или несколькими остатками, независимо выбранными в каждом случае из галогена, гидроксила или C_{1-4} алкокси-группы. Если гетероарил представлен вместе с другим радикалом, таким как «гетероарилокси», «гетероарилоксиалкил», «гетероарилоксикарбонил», то гетероарильная часть должна иметь то же значение, что и в приведенном выше определении гетероарила.

Термин «гетероатом» в данном контексте относится к атому, который не является атомом углерода. Конкретные примеры гетероатомов включают, но не ограничиваются ими, азот, кислород и серу.

«Гетероцикл» или «гетероциклический» в данном контексте относится к стабильному 5- или 6-членному неароматическому моноциклическому кольцевому радикалу, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, каждый из которых выбран из азота, кислорода и серы. Гетероциклический радикал может быть присоединен по атому углерода или гетероатому. Примеры гетероцикла включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил, пирролинил, пирролидил, тетрагидрофурил, тетрагидротииенил, пиперидил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил или пергидроазепинил. Гетероцикл может быть незамещенным или замещенным 1-5 заместителями (например, одним, или двумя, или тремя), каждый из которых независимо выбран из гидроксила, тиола, циано-, нитро-, оксо-, алкилиминогруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкенила, C_{1-4} алкинила, C_{1-4} алкокси-группы, тио C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкенилокси-группы, C_{1-4} алкинилокси-группы, галогена, C_{1-4} алкилкарбонила, карбоксила, C_{1-4} алкоксикарбонила, аминогруппы, C_{1-4} алкиламиногруппы, ди- C_{1-4} алкиламиногруппы, C_{1-4} алкиламинокарбонила, ди- C_{1-4} алкиламинокарбонила, C_{1-4} алкилкарбониламиногруппы, C_{1-4} алкилкарбонил(C_{1-4} алкил)аминогруппы, сульфонил, сульфоамил, алкилсульфоамил, C_{1-4} алкиламиносульфонил, где каждая из вышеупомянутых углеводородных групп (например, алкильный, алкенильный, алкинильный, алкоксильный остатки) может быть дополнительно замещена одним или несколькими остатками, независимо выбранными в каждом случае из галогена, гидроксила или C_{1-4} алкокси-группы.

«Гидрокси-группа», «гидроксильная группа» или «гидроксил» в контексте данного описания относится к радикалу -ОН.

«Защищенные производные» в данном контексте относятся к производным ингибиторов, в которых реакционный сайт или сайты блокированы защитными группами. Защищенные производные используются при получении ингибиторов или сами могут быть активными ингибиторами. Примеры защищенной группы включают в себя, но не ограничиваются ими, ацетил, тетрагидропиран, метоксиметилловый эфир, β -метоксиэтоксиметилловый эфир, *n*-метоксибензил, метилтиометилловый эфир, пивалоил, силиловый эфир, карбобензилокси, бензил, *трет*-бутоксикарбонил, *n*-метоксифенил, 9-флуоренилметилоксикарбонил, ацетали, кетали, ацилалы, дитианы, метиловые сложные эфиры, бензиловые сложные эфиры, *трет*-бутиловые сложные эфиры и силиловые сложные эфиры. Полный список подходящих защитных групп можно найти в T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Термины «незамещенный или замещенный» или «необязательно замещенный» в данном контексте обозначают заместитель, связанный с доступной валентностью указанной группы или радикала. Термин «незамещенный» в данном контексте указывает на то, что указанная группа или радикал не содержат дополнительных заместителей, не являющихся водородом. Термин «замещенный» или «необязательно замещенный» в данном контексте указывает на то, что по меньшей мере один из доступных атомов водорода названной группы или радикала был (или может быть) заменен заместителем, не являющимся водородом. Если не указано иное, примеры заместителей могут включать, но не ограничиваются ими, галоген, нитро-, циано-, тио-, окси-, гидроксигруппы, карбонил-, C_{1-6} алкокси-группу, 6-10-членную арилокси-группу, 5-10-членную гетероарилокси-группу, карбонил, оксикарбонил, аминокарбонил, аминогруппу, C_{1-6} алкиламиногруппу, сульфонамидо-группу, имино-группу, сульфонил, сульфенил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, гидроксигруппа- C_{1-6} алкил, карбонил- C_{1-6} алкил, тиокарбонил- C_{1-10} алкил, сульфонил- C_{1-6} алкил, сульфенил- C_{1-6} алкил, C_{1-10} азаалкил, имино- C_{1-6} алкил, 3-12-членный циклоалкил- C_{1-6} алкил, 4-15-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-6} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, 10-12-членный бициклоарил- C_{1-6} алкил, 9-12-членный гетеробициклоарил- C_{1-6} алкил, 3-12-членный циклоалкил, 4-12-членный гетероцикл, 9-12-членный бициклоалкил, 3-12-членный гетеробициклоалкил, 6-12-членный арил и 5-12-членный гетероарил,

«Сульфонил» в данном контексте означает радикал $-S(O)_2-$. Следует отметить, что термин «сульфонил» при ссылке на одновалентный заместитель может также относиться к замещенной сульфониальной группе $-S(=O)_2R$, где R представляет собой водород или заместитель, не являющийся водородом, у атома серы, образующего другие сульфониальные группы, включающие сульфоновые кислоты, сульфонамиды, сульфонатные сложные эфиры и сульфоны.

Любое определение в данном документе может использоваться в сочетании с любым другим определением для описания группы со сложной структурой. Традиционно, последним элементом любого такого определения является тот, который присоединен к исходному фрагменту. Например, сложная группа алкоксиалкил представляет собой

алкоксигруппу, присоединенную к исходной молекуле через алкильную группу.

Используемый в данном документе термин «хондроциты» относится к дифференцированным клеткам хряща. Хондроциты производят и поддерживают хрящевой матрикс, который состоит из коллагена и протеогликанов. Хондроциты образуются путем дифференцировки хондрогенных клеток-предшественников (СРС). Дифференцировка - это процесс, при котором специализированный тип клеток образуется из менее специализированных типов клеток, например, образование хондроцита из хондрогенной клетки-предшественника (СРС).

В данном контексте термин «агент дифференцировки хондроцитов» относится к агенту, который индуцирует дифференцировку хондрогенных клеток в зрелый хондроцит, который затем синтезирует внеклеточный матрикс хряща (ЕСМ).

Используемый здесь термин «субъект» относится к приматам (например, людям - мужчинам или женщинам), собакам, кроликам, морским свинкам, свиньям, крысам и мышам. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

Применяемый в данном документе термин "подавлять", "подавление" или "подавляющий" относится к снижению или ослаблению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительному снижению исходной активности биологической активности или процесса.

В данном контексте термин "лечить", "проведение лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится к облегчению или снижению тяжести заболевания или нарушения (т.е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или облегчению или уменьшению по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая такие, которые могут быть неочевидны для пациента.

В данном контексте термин "предупреждать", "предупреждающий" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или замедлению начала или прогрессирования заболевания или нарушения.

В контексте данного изобретения субъект "нуждается в" лечении, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

В данном контексте термин "терапевтически эффективное количество" соединения настоящего изобретения относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или подавление активности фермента или белка, или уменьшать тяжесть симптомов, облегчать состояние, замедлять или сдерживать прогрессирование заболевания, или предупреждать заболевание и т.д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству

соединения настоящего изобретения, которое при введении субъекту является эффективным в отношении (1) по меньшей мере частичного облегчения, подавления, предупреждения и/или снижения тяжести повреждения сустава в результате травмы сустава и артрита. В другом неограничивающем варианте осуществления выражение "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду эффективно для стимулирования хондрогенеза.

Используемые здесь термины «лечить», «проведение лечения», «лечение» плюс «улучшать» и «улучшение» относятся к любым признакам успеха в лечении или улучшении состояния травмы, патологии, состояния или симптома (например, боли), включая любые объективные или субъективные параметры, такие как ослабление боли; ремиссия; уменьшение выраженности симптомов или облегчение переносимости симптома, травмы, патологии или состояния для пациента; уменьшение частоты или продолжительности симптома или состояния; или, в некоторых ситуациях, предотвращение появления симптома или состояния. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на любом объективном или субъективном параметре; включая, например, результат медицинского осмотра.

Используемый здесь термин «введение» относится к введению в определенный сустав.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в подходящей для перорального или парентерального введения форме.

В данном контексте термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает вещество, пригодное для получения фармацевтической композиции или применения в ней, и включает в себя, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие абсорбцию, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазывающие средства, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, как будет известно специалистам в данной области техники (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия с контекстом.

Описание предпочтительных вариантов осуществления

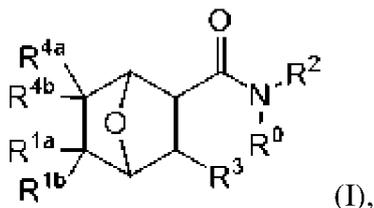
Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения или

предотвращения повреждения суставов в результате травмы сустава и артрита.

В данном документе описаны различные пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения. Признаки, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, как описано выше.

Вариант осуществления 1. Соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер;



где R^0 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой фенил; 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл, каждый из которых содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; где R^2 является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, галоген-замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-группы, галоген-замещенной C_{1-6} алкокси-группы, циано-группы, C_{1-6} алкилсульфонила, фенила, незамещенного или замещенного галогеном;

R^3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S; где R^3 является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, галоген-замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-группы или $-NR^5R^6$;

каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} независимо, представляет собой водород, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси-группу,

C_{1-6} алкил, $-NR^7R^8$ или $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; или где один из R^{1a} и R^{1b} вместе с одним из R^{4a} и R^{4b} образуют циклопропил с двумя атомами углерода, к которым соответственно присоединены указанные R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} ;

каждый из R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

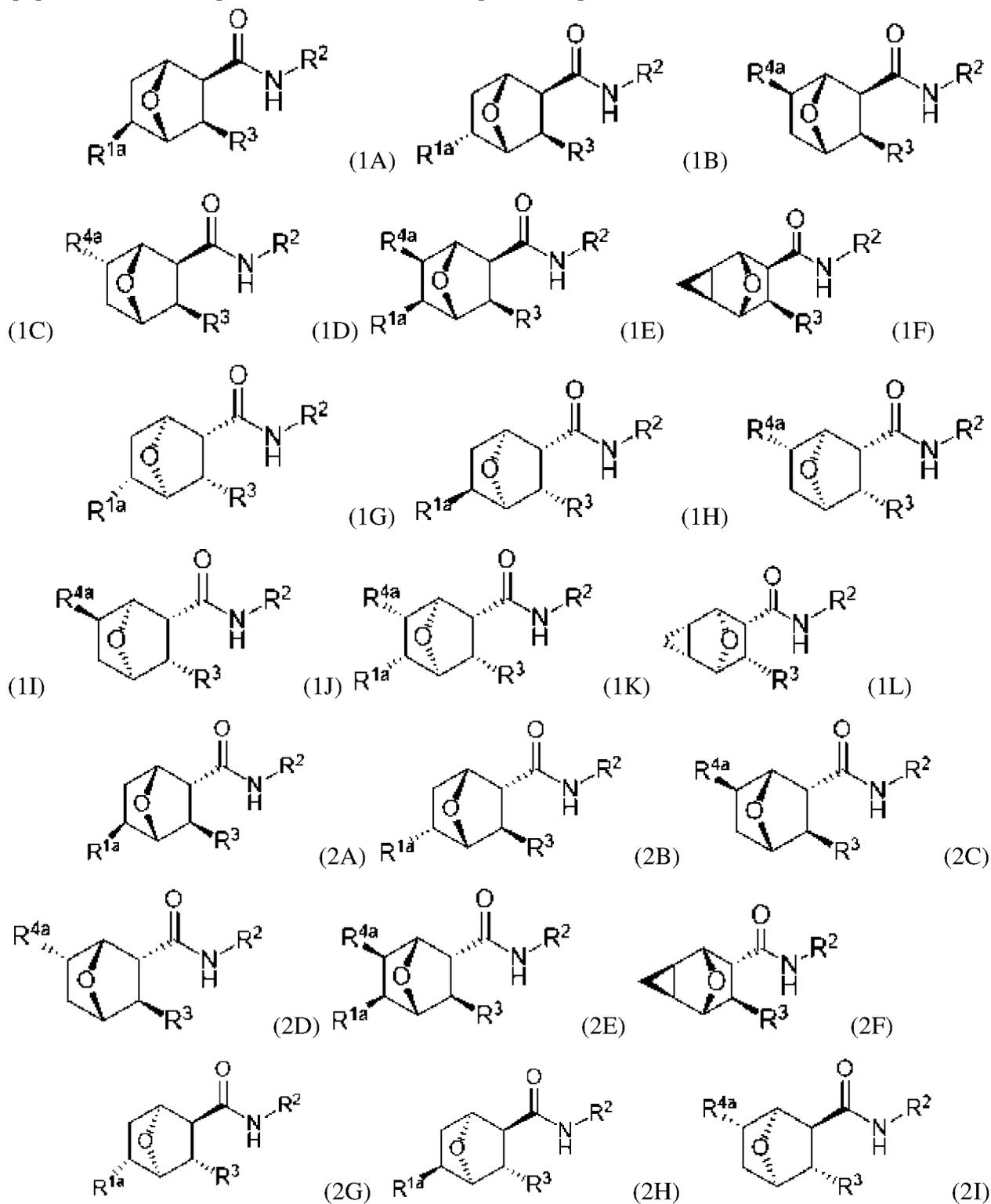
R^8 представляет собой водород, C_{3-7} циклоалкил или 5- или 6-членный гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где указанный C_{3-7} циклоалкил или 5- или 6-членный гетероцикл R^8 является незамещенным или замещенным гидроксидом или C_{1-6} алкилом;

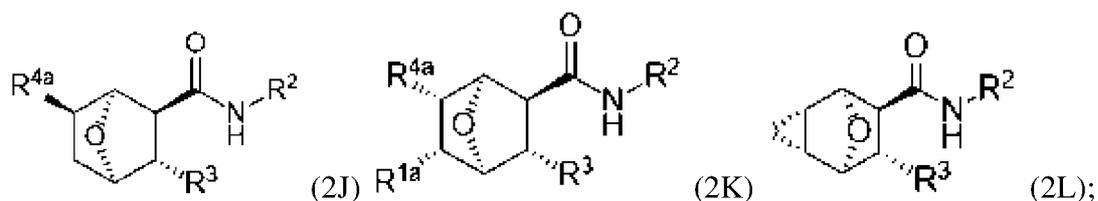
альтернативно, R^5 и R^6 или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены в $-NR^5R^6$ или $-NR^7R^8$, соответственно, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

при условии, что R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} все не могут быть водородом; а также

при условии, что когда R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} или R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, другой заместитель на том же атоме углеродного кольца не является водородом.

Вариант осуществления 2. Соединение согласно Варианту осуществления 1, выбранное из Формул (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), (1F), (1G), (1H), (1I), (1J), (1K), (1L), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (2I), (2J), (2K)) и (2L), или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер;





Вариант осуществления 3. Соединение согласно варианту осуществления 2, выбранное из:

- (a) Формулы (1A) или (2A);
- (b) Формулы (1B) или (2B);
- (c) Формулы (1C) или (2C);
- (d) Формулы (1D) или (2D);
- (e) Формулы (1E) или (2E);
- (f) Формулы (1F) или (2F);
- (g) Формулы (1G) или (2G)
- (h) Формулы (1H) или (2H);
- (i) Формулы (1I) или (2I);
- (j) Формулы (1J) или (2J);
- (k) Формулы (1K) или (2K); и
- (l) Формулы (1L) или (2L);

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где различные заместители имеют значения, определенные в любом из приведенных выше вариантов осуществления.

Вариант осуществления 3А. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1А) или Формуле (2А).

Вариант осуществления 3В. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1В) или Формуле (2В).

Вариант осуществления 3С. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1С) или Формуле (2С).

Вариант осуществления 3D. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1D) или Формуле (2D).

Вариант осуществления 3Е. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1Е) или Формуле (2Е).

Вариант осуществления 3F. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1F) или Формуле (2F).

Вариант осуществления 3G. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1G) или Формуле (2G).

Вариант осуществления 3H. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1H) или Формуле (2H).

Вариант осуществления 3I. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1I) или Формуле (2I).

Вариант осуществления 3J. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1J) или Формуле (2J).

Вариант осуществления 3K. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1K) или Формуле (2K).

Вариант осуществления 3L. Соединение согласно Варианту осуществления 3, отвечающее Формуле (1L) или Формуле (2L).

Вариант осуществления 4. Соединение согласно Варианту осуществления 2, выбранное из Формул (1A), (1C), (1E), (1F), (1G), (1I), (1L), (1K), (2A), (2C), (2E), (2F), (2G), (2I), (2K) и (2L), или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер.

Вариант осуществления 5. Соединение согласно Варианту осуществления 2, выбранное из Формул (1A), (1C), (1G), (1L), (2A), (2C), (2G) и (2L), или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер; где различные заместители имеют значения, определенные в любом из приведенных выше вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} и R^{4a} представляют собой гидроксил.

Вариант осуществления 5A. Соединение согласно Варианту осуществления 5, выбранное из Формул (1A), (1G), (2A) и (2G), или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер; где различные заместители имеют значения, определенные в любом из приведенных выше вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} и R^{4a} представляют собой гидроксил.

Вариант осуществления 5B. Соединение согласно Варианту осуществления 5, отвечающее Формуле (2A) или (2G), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где различные заместители имеют значения, определенные в любом из приведенных выше вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} и R^{4a} представляют собой гидроксил.

Вариант осуществления 6. Соединение согласно любому из приведенных выше Вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкокси-группу, $-NR^7R^8$ или $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; или где один из R^{1a} и R^{1b} вместе с одним из R^{4a} и R^{4b} образуют циклопропил с двумя атомами углерода, к которым соответственно присоединены указанные R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} .

Вариант осуществления 7. Соединение согласно Варианту осуществления ^a6 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксил, фтор, метокси, метиламиногруппу, (2-гидроксиэтил)аминогруппу, диметиламиногруппу, морфолин-4-ил, метил, ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)аминогруппу) или (3-гидроксициклобутил)аминогруппу.

Вариант осуществления 8. Соединение согласно Варианту осуществления 7 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой водород, а другой - гидроксил; и R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород.

Вариант осуществления 9. Соединение согласно Варианту осуществления 64 или 5

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где R^{1a} и R^{1b} представляют собой водород, и один из R^{4a} и R^{4b} представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксил или фтор.

Вариант осуществления 10. Соединение согласно варианту осуществления 6 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где один из R^{1a} и R^{1b} и один из R^{4a} и R^{4b} вместе с атомами углеродного кольца образуют циклопропил, конденсированный с бициклическим кольцом.

Вариант осуществления 11. Соединение в соответствии с любым из приведенных выше вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где R^2 представляет собой фенил, пиридил, пиразолил, тиазолил или пиперидинил, каждый из которых является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, галоген-замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-группы, галоген-замещенной C_{1-6} алкокси-группы, циано-группы, C_{1-6} алкилсульфонила, фенила, незамещенного или замещенного галогеном.

Вариант осуществления 11A. Соединение согласно варианту осуществления 11, где R^2 представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из хлора, фтора, трифторметила, трифторметокси-группы, циано-группы и галоген-замещенного фенила.

Вариант осуществления 11B. Соединение согласно варианту осуществления 11, где R^2 представляет собой пиридил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из хлора, метила, метокси-группы и трифторметила.

Вариант осуществления 11C. Соединение согласно Варианту осуществления 11, где R^2 представляет собой пиразолил или тиазолил, каждый из которых замещен метилом.

Вариант осуществления 11D. Соединение согласно Варианту осуществления 11, где R^2 представляет собой пиридинил, замещенный метилсульфонилом.

Вариант осуществления 12. Соединение согласно Варианту осуществления 11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где R^2 выбран из:

фенила, содержащего заместители 3,4-дихлор; 2-трифторметил; 3-трифторметил; 3-циано-4-хлор; 2-циано-4-хлор; 3-фтор-4-хлор; 3-трифторметокси-группу; 3-фтор-4-трифторметокси-группу; или 3-хлор-4-(2-фторфенил);

пиридин-4-ила, замещенного 6-метокси-группой или 2-трифторметилом;

пиридин-3-ила, содержащего заместители 5,6-дихлор; 6-метокси-группу; 5-хлор-6-метил или 5-трифторметил-6-метил;

пиридин-2-ила, содержащего заместитель 5,6-дихлор;

1H-пиразол-3-ила, замещенного 1-метилом;

тиазол-2-ила, замещенного 5-метилом; и

пиперидин-4-ила, замещенного 1-метилсульфонилом.

Вариант осуществления 13. Соединение согласно любому из приведенных выше вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где R^3 представляет собой пиридил, пиримидинил или пиразолил, каждый из которых

является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, галоген-замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-группы или -NR⁵R⁶.

Вариант осуществления 13А. Соединение согласно варианту осуществления 13, где R³ представляет собой пиридил, который является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из фтора, трифторметила, метила и метокси-группы.

Вариант осуществления 13В. Соединение согласно Варианту осуществления 13, где R³ представляет собой пиримидил, который является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из фтора, трифторметила, метила, аминогруппы, ди-метиламиногруппы и морфолинила. Вариант осуществления 13С. Соединение согласно Варианту осуществления 13, где R³ представляет собой 1-метил-1Н-пиразо-4-лил или 1-метил-1Н-пиразол-3-ил.

Вариант осуществления 14. Соединение согласно Варианту осуществления 13 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где R³ выбран из:

4-пиридила, незамещенного или замещенного 2-метилом; 2-трифторметилом; 2-метокси-группой; 2-аминогруппой; 2-фтором; 2,3-дифтором; или 2,5-дифтором;

3-пиридила, незамещенного или замещенного 6-метилом; 6-метокси-группой; или 5,6-дихлором;

2-пиридила, замещенного 6-трифторметилом;

пиримидин-5-ила, незамещенного или замещенного 2-фтором, 2-метилом, 2-аминогруппой, 2-трифторметилом, 2-морфолинилом или 2-диметиламиногруппой;

пиримидин-4-ила, замещенного 2-метилом; и

1Н-пиразол-4-ила или 1Н-пиразолил-3-ила, замещенного 1-метилом. Вариант осуществления 15. Соединение согласно Варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где соединение выбрано из соединений 1-181 в Таблице 3.

Вариант осуществления 15А. Соединение согласно Варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер; где соединение выбрано из:

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил) фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид;

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид;

(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид;

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид;

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил) -5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид;

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид;

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид;

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил) -5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид;

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил) -5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид; и

(1R,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид.

Вариант осуществления 16. Соединение Формулы (I) согласно Варианту осуществления 15 или 15А, где указанное соединение представляет собой моногидрат.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вышеуказанных Вариантов осуществления 1-16 или подвариантов или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 18. Комбинированный состав, содержащий соединение согласно любому из вышеуказанных Вариантов осуществления 1-16 или подвариантов или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 19. Соединение согласно любому из Вариантов осуществления 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль или энантиомер, необязательно в комбинированном со вторым терапевтическим агентом составе, для применения в лечении, ослаблении или предотвращении артрита или повреждения сустава у млекопитающего; или для восстановления хряща.

Вариант осуществления 20. Применение соединения согласно любому из Вариантов осуществления 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера, необязательно в комбинированном со вторым терапевтическим агентом составе, для изготовления лекарственного средства для артрита или поврежденного сустава или для восстановления хряща.

Вариант осуществления 21. Способ лечения, улучшения или предотвращения артрита или повреждения сустава или восстановления хряща у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-16 и подвариантов осуществления, необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством; тем самым леча, улучшая или предотвращая артрит или повреждение сустава или восстанавливая хрящ у указанного млекопитающего.

Вариант осуществления 22. Соединение согласно Варианту осуществления 19, применение согласно Варианту осуществления 20 или способ согласно Варианту осуществления 21, где артрит представляет собой остеоартрит, травматический артрит или аутоиммунный артрит.

Вариант осуществления 23. Способ согласно Варианту осуществления 21, где

указанное соединение вводят перорально.

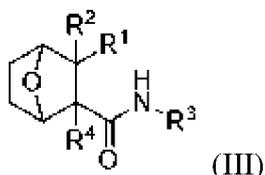
Вариант осуществления 24. Способ индуцирования образования гиалинового хряща или индуцирования дифференцировки хондрогенных клеток-предшественников в зрелые хондроциты, при котором осуществляют контакт хондрогенных клеток-предшественников с терапевтически эффективным количеством соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-16 и подвариантов осуществления, необязательно в сочетании со вторым терапевтическим средством; тем самым индуцируя дифференцировку клеток-предшественников хондроцитов в зрелые хондроциты, продуцирующие внеклеточный матрикс гиалинового хряща.

Вариант осуществления 25. Способ согласно Варианту осуществления 24, где указанную стадию контакта у млекопитающего осуществляют *in vitro* или *in vivo*; и при проведении стадии *in vivo* у млекопитающего должны быть в наличии стволовые клетки.

Вариант осуществления 26. Способ согласно Варианту осуществления 24 или 25, где указанная стадия осуществления контакта происходит в матриксе или биосовместимом каркасе.

Вариант осуществления 27. Соединение согласно Варианту осуществления 19, применение согласно Варианту осуществления 20 или способ согласно любому из Вариантов осуществления 21-26, где указанное второе терапевтическое средство представляет собой агент дифференцировки хондроцитов.

Вариант осуществления 28. Соединение согласно Варианту осуществления 19, применение согласно Варианту осуществления 20 или способ согласно любому из Вариантов осуществления 21-26, где указанное второе терапевтическое средство выбирают из ангиопоэтин-подобного белка 3 (ANGPTL3), инсулинового фактора роста (IGF1), SM04690, ингибитора Янус-киназы, перорального кальцитонина лососевых рыб, SD-6010, витамина D3, гидролизованного коллагена, костного морфогенетического белка 7 (BMP7), амидацетата TP508, неомыляемых веществ авокадо и сои (ASU), стероида, нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), гиалуроновой кислоты, картогенин, TPX-100 и соединения, соответствующего Формуле (II);



или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера; где

R^1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил; причем R^1 является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано-группы, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-C(O)R^{13}$,

$-C(O)OR^{13}$, $-NR^{14a}R^{14b}$, 5- и 6-членного гетероциклила, фенила и 5- и 6-членного гетероарила;

где R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил или аминогруппу; R^{14a} и R^{14b} независимо выбраны из галогена, C_{1-6} алкила, $-C(O)R^{15}$ и $-C(O)OR^{15}$; и R^{15} представляет собой C_{1-}

алкил; и

где указанный гетероциклический, фенильный или гетероарильный заместитель R^1 является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила и C_{1-6} алкила;

R^3 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил; причем R^3 является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано-группы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси-группы, C_{1-6} галогеналкокси-группы, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, 5- и 6-членного гетероциклила и фенила; где R^{16} представляет собой C_{1-6} алкил; и указанный гетероциклил или фенил R^3 является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и циано-группы;

R^2 и R^4 независимо представляют собой галоген или C_{1-6} алкил; или R^2 и R^4 , взятые вместе, образуют циклопропил, конденсированный с бициклическим кольцом, или R^2 и R^4 , взятые вместе, образуют связь, образующую двойную связь между двумя атомами углерода, к которым присоединены R^2 и R^4 .

Вариант осуществления 29. Соединение согласно Варианту осуществления 19, применение согласно Варианту осуществления 20 или способ согласно любому из Вариантов осуществления 21-26, где указанное соединение, соответствующее Формуле (II), выбирают из:

(1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида;

(1S,2R,3R,4R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида;

(1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида

(1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида

N-(2-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамида

(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида

(1S,2S,3R,4R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида

(1R,2R,3S,4S)-3-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида

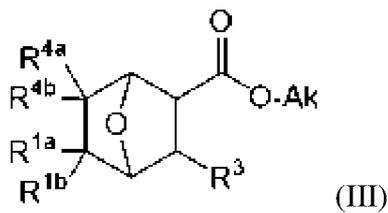
(1R,2R,4S,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-4-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-2-карбоксамида

(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида; и

N-(2,2'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-(1H-пиразин-2-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-

2-ен-2-карбоксамида.

Вариант осуществления 30. Соединение, соответствующее формуле (III):



где Ak представляет собой C₁₋₆алкил;

R³ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S; где R³ является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, галоген-замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-группы или -NR⁵R⁶;

каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} и R^{4b} независимо, представляет собой водород, галоген, гидроксил, C₁₋₆ алкокси-группу,

C₁₋₆ алкил, -NR⁷R⁸ или -NR⁷-(CR⁹R¹⁰)₂₋₄-OR¹¹; или где один из R^{1a} и R^{1b} вместе с одним из R^{4a} и R^{4b} образуют циклопропил с двумя атомами углерода, к которым соответственно присоединены указанные R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} и R^{4b};

каждый из R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R⁸ представляет собой водород, C₃₋₇ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклический, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где указанный C₃₋₇ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклический R⁸ является незамещенным или замещенным гидроксидом или C₁₋₆ алкилом;

альтернативно, R⁵ и R⁶ или R⁷ и R⁸ вместе с атомом азота, к которому они присоединены в -NR⁵R⁶ или -NR⁷R⁸, соответственно, образуют 5- или 6-членный гетероциклический, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

при условии, что R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} и R^{4b} все не могут быть водородом; а также

при условии, что когда R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} или R^{4b} представляет собой C₁₋₆ алкил, другой заместитель на том же атоме углеродного кольца не является водородом.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут быть в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смеси стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. Настоящее изобретение предназначено охватывать все такие возможные стереоизомеры, в том числе рацемические смеси, смеси диастереоизомеров и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять с применением традиционных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также

подразумевается включение всех таутомерных форм.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например, в (R)-, (S)- или (R, S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантимерным избытком, по меньшей мере 60% энантимерным избытком, по меньшей мере 70% энантимерным избытком, по меньшей мере 80% энантимерным избытком, по меньшей мере 90% энантимерным избытком, по меньшей мере 95% энантимерным избытком или по меньшей мере 99% энантимерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в *цис*- (Z)- или *транс*- (E)-форме.

Соответственно, как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси стереоизомеров могут быть разделены на основе физико-химических отличий составляющих компонентов на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы посредством известных способов, например посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активных кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент таким образом может быть использован для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например, винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О, О'-*n*-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) с применением хирального адсорбента.

Если не указано иное, соединение, представленное в настоящем документе в виде одного стереоизомера, включает энантимерную смесь (например, энантиомер изображенного соединения и смеси энантиомеров). Кроме того, когда соединение описывается как один региоизомер, подразумевается, что образец соединения может все еще содержать небольшие количества другого региоизомера и может также существовать в виде энантимерной смеси. Обычно, когда соединение описывается как отдельный региоизомер или энантиомер, указанная структура составляет по меньшей мере 90 мас.%

от общей массы изображенного соединения плюс его изомеров; предпочтительно, указанный изомер, диастереомер или энантиомер составляет по меньшей мере 95 мас.% от общей массы, включающей другие изомеры.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченных форм, а также меченных изотопом форм соединений. Меченные изотопом соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Изотопы, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода.

Кроме того, включение определенных изотопов, в частности дейтерия (т. е., ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической устойчивостью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением требуемой дозировки, или улучшением терапевтического индекса или переносимости. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя в соединении формулы (I). Концентрацию дейтерия можно определить по коэффициенту изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение распространенности изотопа и природной распространенности указанного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению указан как дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Следует понимать, что термин "коэффициент изотопного обогащения" может использоваться в отношении любого изотопа таким же образом, как это описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Однако следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, в которые включены один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, включая, например, радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетических параметров реакций (например, с использованием ^2H или ^3H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET)

или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно востребованными для исследований с помощью PET или SPECT. Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и способах получения, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Соединения настоящего изобретения получают либо в свободной форме, либо в виде его соли. Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" означают соль присоединения кислоты или присоединения основания соединения настоящего изобретения. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений настоящего изобретения, и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфо-кислоту, этансульфо-кислоту, толуолсульфо-кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получены из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин,

пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены соединения настоящего изобретения в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспарат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

Процессы для получения соединений данного изобретения

Все способы, описанные в данном документе, могут выполняться в любом подходящем порядке, если не указано иное, или это явно не противоречит контексту.

Соединения Формулы (1A)-(1L) и Формулы (2A)-(2L) можно получать, как в целом показано на схемах 1-7, где R^1 охватывает группы R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} , которые присоединены к кольцевым атомам углерода в положениях 5 или 6; Ag охватывает группы R^3 арила и гетероарила; и R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 и R^6 имеют значения, указанные выше. В схемах ниже формула, представленная как Формула (1A)-(1L)* и Формула (2A)-(2L)*, включает смесь формул, показанных на рисунке, и соответствующих им энантиомеров и региоизомеров.

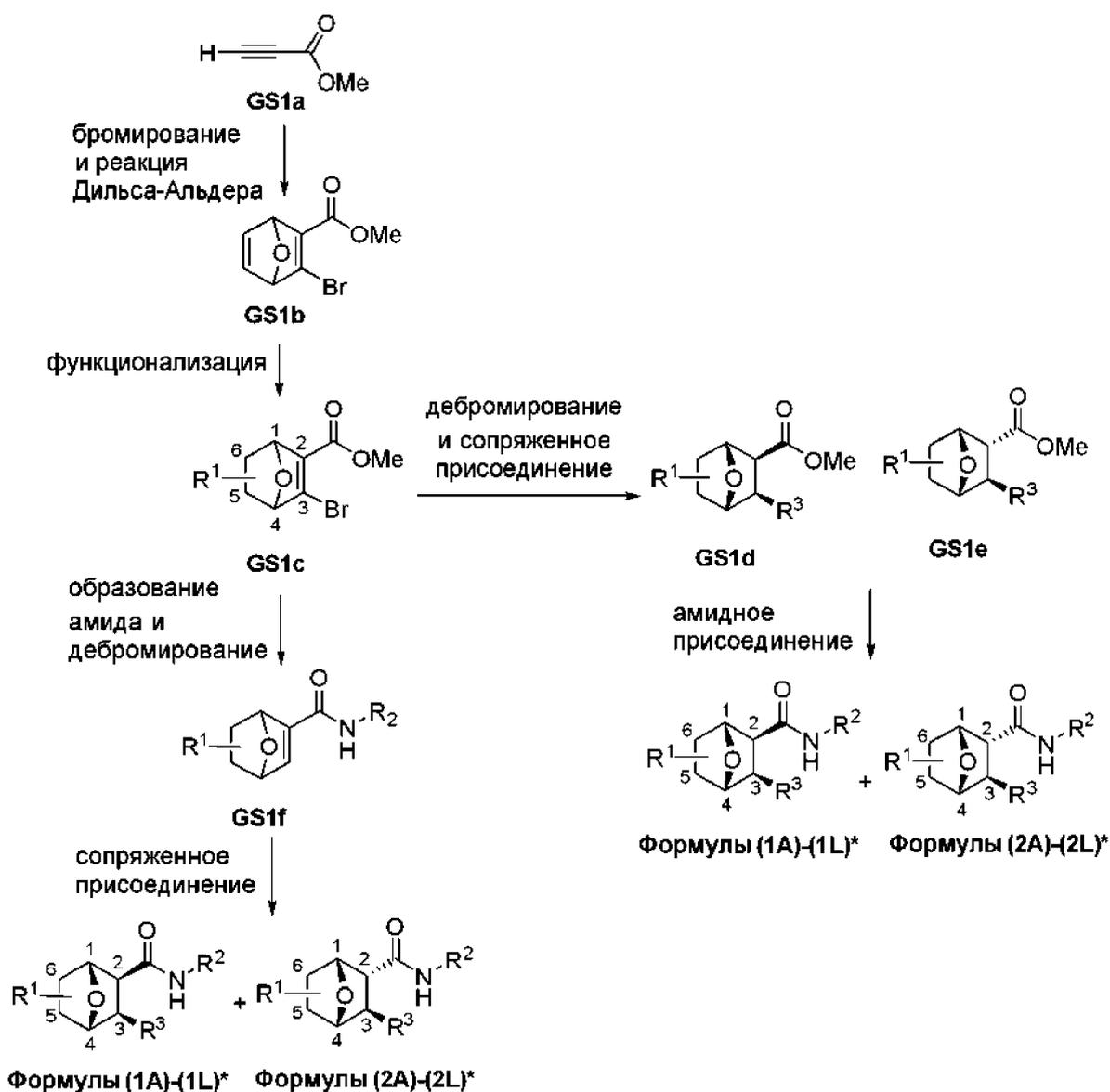


Схема 1

Промежуточное соединение **GS1b** можно получать из поступающего в продажу метилпропиолата **GS1a** бромированием и реакцией Дильса-Альдера с фураном. Промежуточное соединение **GS1c** можно получать функционализацией **GSb1** с использованием реакций, включая, но не ограничиваясь этим, циклопропанирование и гидроборирование/окисление с последующей дальнейшей функционализацией, включая метилирование, фторирование, окисление и восстановление. Промежуточные продукты **GS1d** и **GS1e** можно получать из **GS1c** дебромированием и сопряженным присоединением. Последующее образование амидной связи может давать соединения Формулы (1A)-(1L)* и Формулы (2A)-(2L)*. Альтернативно, образование амидной связи и дебромирование **GS1c** может дать **GS1f**, который после сопряженного присоединения может обеспечить соединения формулы (1A)-(1L)* и формулы (2A)-(2L)*.

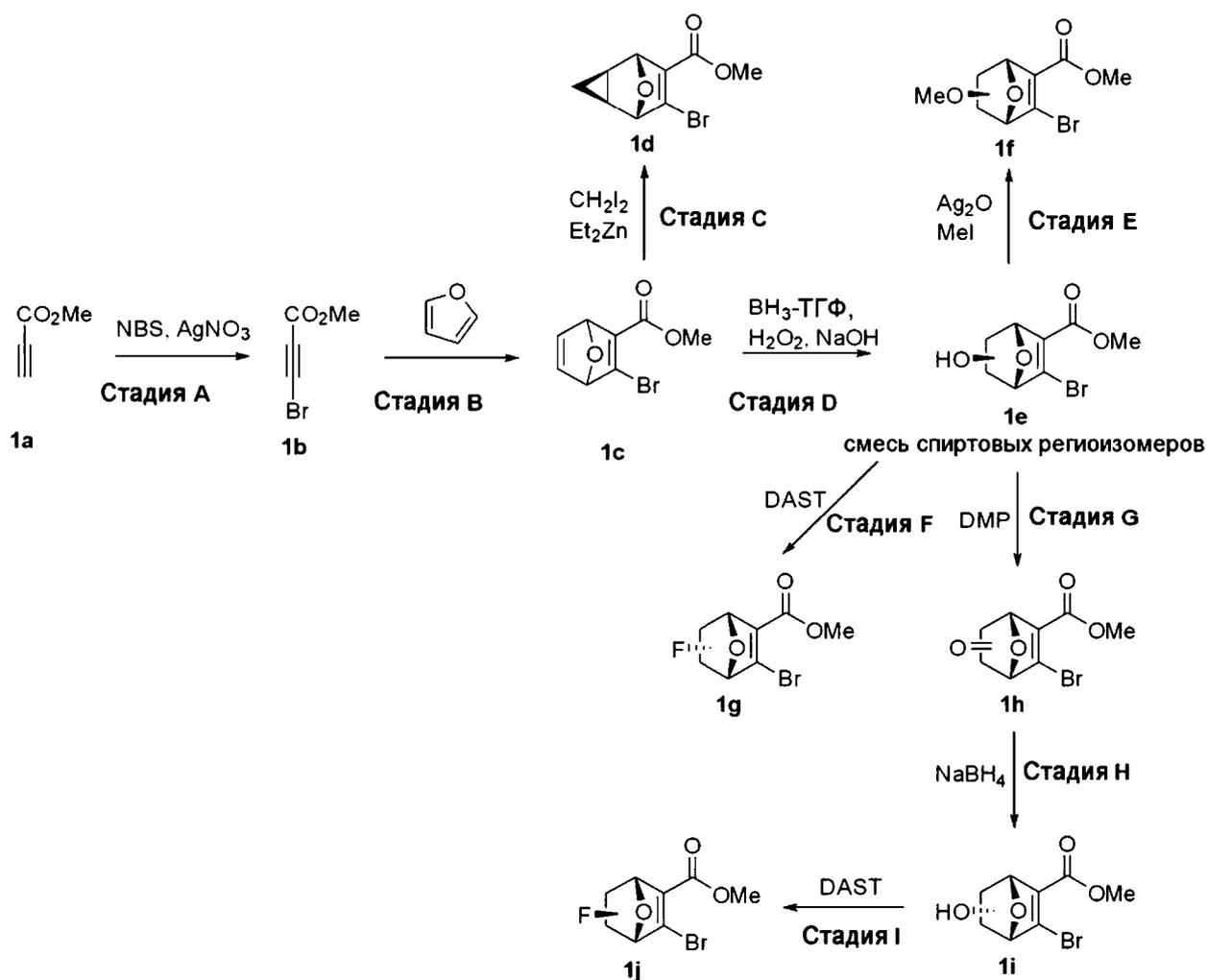


Схема 2

На Схеме 2 бромирование метилпропиолата **1a** с использованием N-бромсукцинимиды или аналогичного бромлирующего реагента в присутствии серебряного катализатора, такого как нитрат серебра, дает промежуточное соединение **1b**. Циклическое присоединение по Дильсу-Альдеру **1b** в избытке фурана при слабом нагревании (около 80°C) дает промежуточное соединение **1c**. Циклопропанирование **1c** с использованием диэтилцинка и диодметана дает промежуточное соединение **1d**. Гидроборирование **1c** с использованием комплекса боран-тетрагидрофуран с последующим окислением перекисью водорода дает промежуточное соединение **1e** в виде смеси спиртовых региоизомеров. Метилирование **1e** с использованием оксида серебра и йодметана дает **1f** в виде смеси метоксирегиоизомеров. Фторирование **1e** с использованием DAST привело к получению **1g** в виде смеси фторированных региоизомеров. Окисление **1e** с использованием DMP дает **1h** в виде смеси кетоновых региоизомеров. Восстановление **1h** борогидридом натрия дает **1i** в виде смеси спиртовых региоизомеров. Фторирование **1i** с использованием DAST приводит к получению **1j** в виде смеси фторированных региоизомеров.

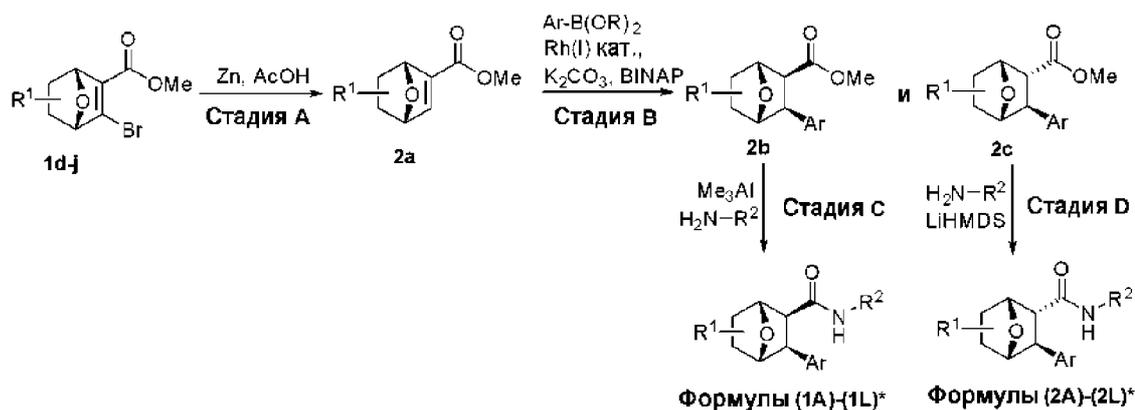


Схема 3

На Схеме 3 приведено дебромирование промежуточного соединения **1d-j** с использованием цинка и уксусной кислоты, приводящее к получению **2a** в виде смеси региоизомеров. Реакция сопряженного 1,4-присоединения с участием **2a** и арилбороновой кислоты или ее сложного эфира на родиевом катализаторе в присутствии основания, такого как карбонат калия, и лиганда, такого как BINAP, приводит к получению **2b** и **2c** в виде смесей региоизомеров. Образование амидной связи с использованием **2b**, триметилалюминия и амина или анилина дает соединения Формулы (1A)-(1L)* в виде смеси региоизомеров. Образование амидной связи с использованием **2c**, триметилалюминия и амина или анилина дает соединения Формулы (1A)-(1L)* в виде смеси региоизомеров.

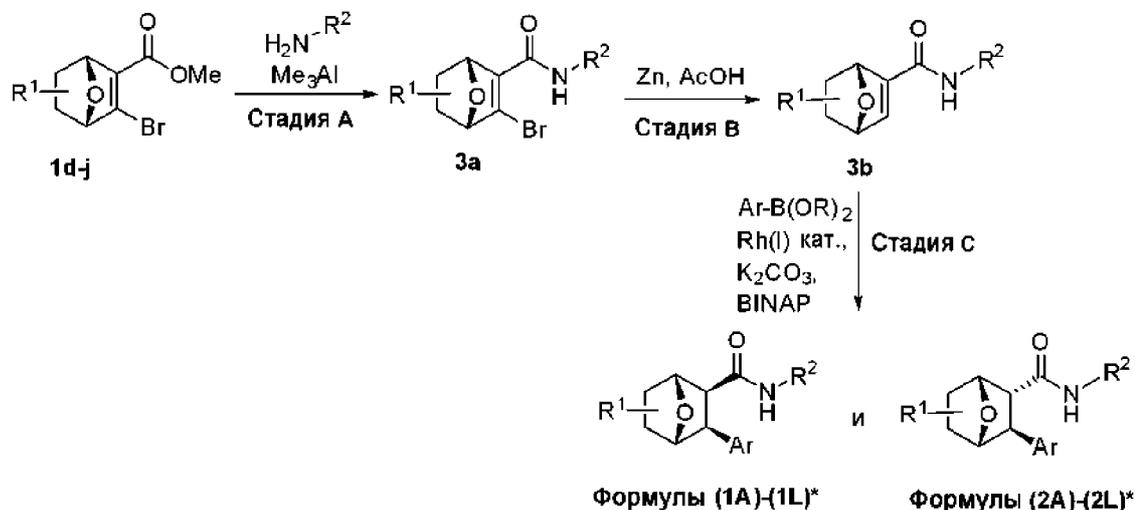


Схема 4

Согласно Схеме 4 образование амидной связи с использованием **1d-j**, триметилалюминия и анилина приводит к получению **3a** в виде смеси региоизомеров. Дебромирование промежуточного соединения **3a** с использованием цинка и уксусной кислоты приводит к получению **3b** в виде смеси региоизомеров. Реакция сопряженного 1,4-присоединения с участием **3b** и арилбороновой кислоты или ее сложного эфира на родиевом катализаторе в присутствии основания, такого как карбонат калия, и лиганда,

такого как BINAP, приводит к получению соединений Формулы (1A)-(1L)* и Формулы (2A)-(2L)* в виде смесей региоизомеров.

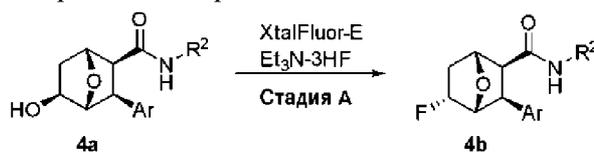


Схема 5

На Схеме 5 приведено получение соединений **4b** Формулы I из **4a** путем фторирования с использованием XtalFluor-E и тригидрофторида триэтиламина.

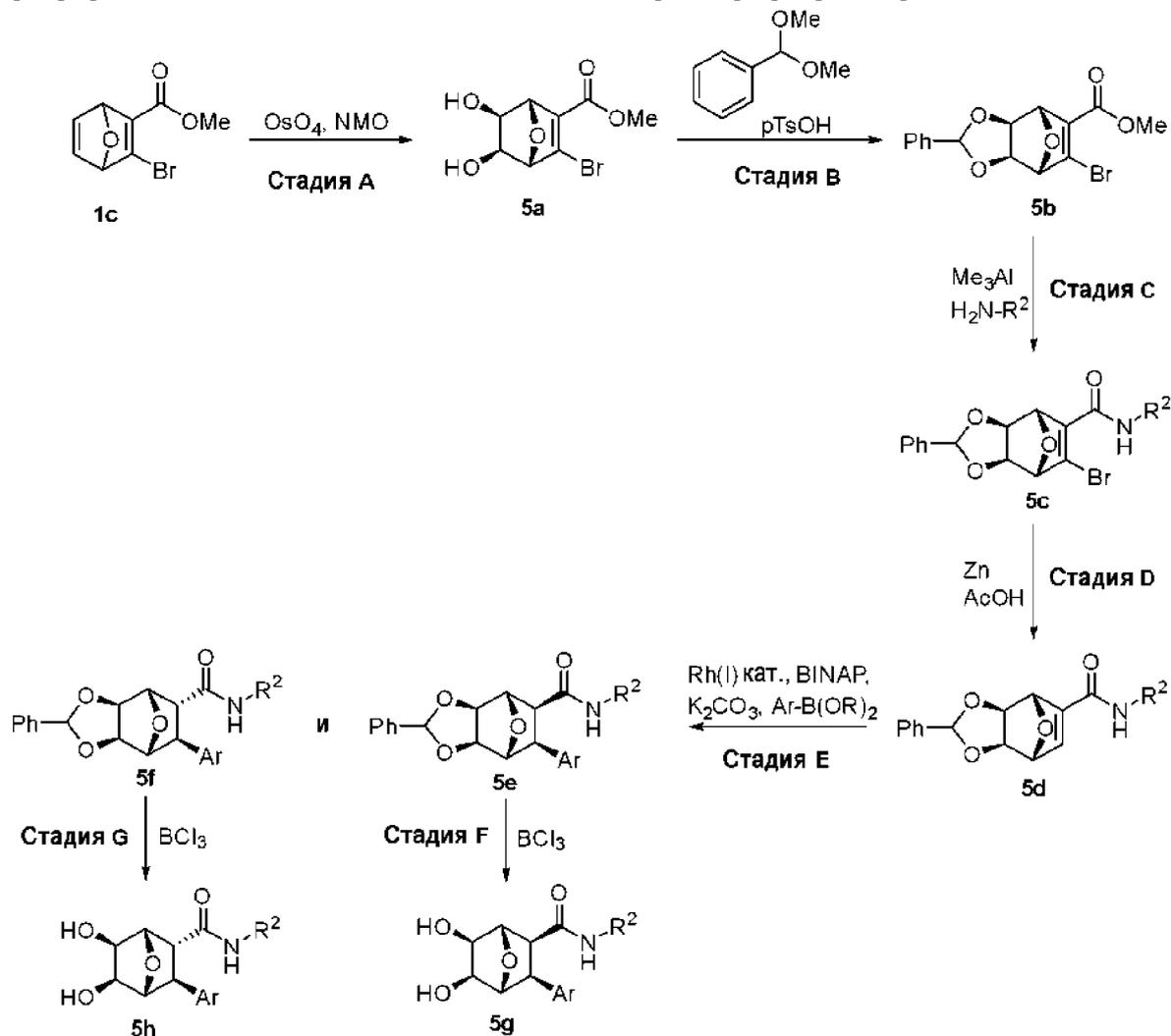


Схема 6

На схеме 6 показано дигидроксилирование **1c** с использованием тетроксид осмия и N-оксида N-метилморфолина с получением **5a**. Защита диола в **5a** с использованием (диметоксиметил)бензола приводит к **5b**. Образование амидной связи с использованием **5b**, триметилалюминия и анилина дает **5c**. Дебромирование промежуточного соединения **5c** с использованием цинка и уксусной кислоты приводит к получению **5d**. Реакция сопряженного 1,4-присоединения с участием **5d** и арилбороновой кислоты или ее

сложного эфира на родиевом катализаторе в присутствии основания, такого как карбонат калия, и лиганда, такого как BINAP, приводит к получению **5e** и **5f**. С промежуточных соединений **5e** и **5f** снимают защиту, используя трихлорид бора, с получением **5g** и **5h**, соответственно.

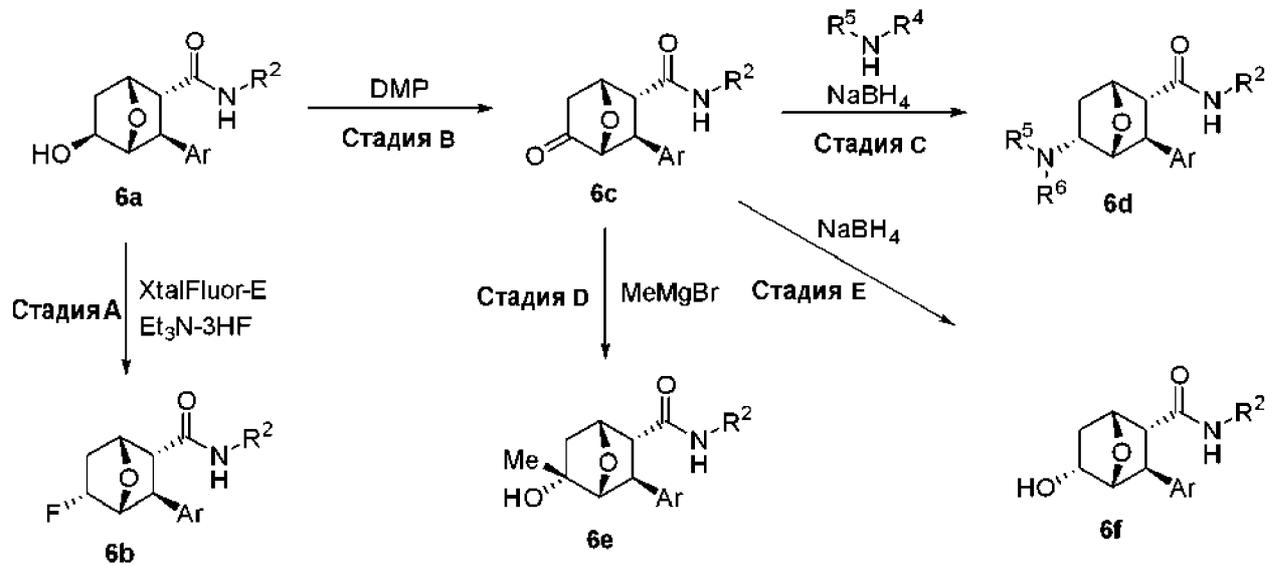


Схема 7

На схеме 7 показано фторирование **6a** с использованием XtalFluor-E и триэтиламин тригидрофторида, которое дает **6b**. Окисление **6a** с использованием ДМФ приводит к получению **6c**. Восстановительное аминирование **6c** с использованием амина и боргидрида натрия приводит к **6d**. Обработка **6c** метилмагнийбромидом приводит к образованию **6e**. Восстановление **6c** с использованием боргидрида натрия дает **6f**.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов настоящего изобретения; например, где промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии; или где исходные вещества получают *in situ* в условиях реакции; или где компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого вещества. Соединения настоящего изобретения и промежуточные соединения также можно превращать друг в друга в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Фармакология и применимость

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения, улучшения состояния или предотвращения повреждения суставов у млекопитающих, нуждающихся в таком лечении, включая введение млекопитающему терапевтически эффективного количества препарата изобретения, где у субъекта поврежден сустав, или субъект страдает артритом, или существует опасность такого повреждения или артрита. Изобретение также относится к способу лечения, улучшения состояния или предотвращения артрита или повреждения сустава у пациента-человека, включающему в себя: пероральное введение пациенту композиции, содержащей эффективное количество соединения изобретения, с целью

лечения, улучшения состояния или предотвращения артрита или травмы сустава у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает артритом, или он получил травму сустава. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума отсутствует артрит или травма сустава, но есть риск их развития. В некоторых вариантах осуществления артрит представляет собой остеоартрит, травматический артрит или аутоиммунный артрит.

Соединения настоящего изобретения также полезны для индуцирования образования гиалинового хряща хондрогенными клетками-предшественниками. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу предотвращения гипертрофии хондроцитов клеток-предшественников хондроцитов. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу индуцирования дифференцировки хондрогенных клеток-предшественников в зрелые хондроциты, включающему осуществление контакта хондрогенных клеток-предшественников с достаточным количеством соединения изобретения, таким образом индуцируя дифференцировку в зрелые хондроциты, продуцирующие внеклеточный матрикс гиалинового хряща.

СРС могут дифференцироваться в различные типы клеток, включая, но не ограничиваясь ими, остеобласты, гиалиновые хондроциты и гипертрофические хондроциты. Дифференцировка - это процесс, при котором специализированный тип клеток образуется из менее специализированных типов клеток, например, образование хондроцита из хондрогенной клетки-предшественника. В некоторых вариантах способ выполняют *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления способ в приложении к млекопитающему выполняют *in vivo*, при этом у млекопитающего есть в наличии клетки-предшественники.

Индуцирование дифференцировки хондроцитов из хондрогенной клетки-предшественника можно выполнять с использованием любого подходящего количества соединения настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления содержание соединения настоящего изобретения может составлять от примерно 0,1 мг до примерно 10000 мг, например, от 1,0 мг до 1000 мг, например, от 10 мг до 500 мг, в соответствии с конкретным применением и действенностью активного компонента. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно вводить перорально один раз в день в дозе от 1 мг/кг до 300 примерно мг/кг. Продолжительность лечения может варьироваться от недели или менее до постоянного лечения при тяжелом остеоартрозе.

Предполагается, что соединения, композиции и способы настоящего изобретения можно применять для лечения, облегчения состояния или предотвращения любого типа повреждения суставного хряща (например, повреждения или травмы сустава), включая, например, повреждение, являющееся следствием травмы или разрыва сухожилия или связки. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции данного изобретения вводят для предотвращения или ослабления артрита или повреждения

сустава, например, когда существует генетическая или семейная история артрита или повреждения сустава, или травма сустава, или до или во время операции на суставе. В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции и способы применяют для лечения повреждения сустава. В определенных вариантах осуществления повреждение сустава представляет собой травматическое повреждение сустава. В других вариантах осуществления повреждение сустава представляет собой повреждение, связанное с возрастом или недостаточной активностью. Еще в других вариантах осуществления повреждение сустава представляет собой повреждение, связанное с аутоиммунным расстройством. В других вариантах осуществления повреждение сустава представляет собой повреждение, связанное с расстройством обмена веществ (например, диабетом). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, композиции и способы настоящего изобретения можно применять для лечения остеоартрита, облегчения или предотвращения остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции и способы используются для ослабления или предотвращения артрита у субъекта, у которого может быть артрит или существует риск развития артрита. В некоторых вариантах осуществления соединения, композиции и способы используются для ослабления или предотвращения травмы сустава у субъекта, у которого может быть травма сустава или существует риск развития травмы сустава.

В некоторых вариантах осуществления на основании соединений, композиций и способов настоящего изобретения предложен способ стимуляции пролиферации хондроцитов и/или выработки хряща в хрящевых тканях, которые были повреждены, например, вследствие травматического повреждения или хондропатии. В определенных вариантах осуществления соединения, композиции и способы настоящего изобретения применимы для лечения повреждения хряща в суставах, например, на суставных поверхностях, например, позвоночнике, плече, локте, запястье, суставах пальцев, бедре, колене, лодыжке и суставах ступни. Примеры заболеваний или нарушений, полезный эффект в отношении которых может обеспечить лечение, включают остеоартрит, ревматоидный артрит, другие аутоиммунные заболевания или рассекающий остеохондрит. Кроме того, повреждение или разрушение хряща встречается в результате определенных генетических или метаболических нарушений, патология хряща зачастую наблюдается у человека при различных формах карликовости, и/или повреждение или разрушение хряща зачастую является результатом реконструктивной хирургии, поэтому соединения, композиции и способы будут применимы в качестве терапии для таких пациентов, независимо от того, используются ли они отдельно или в сочетании с другими подходами.

Дополнительно предусмотрено, что соединения, композиции и способы настоящего изобретения можно применять для лечения различных нарушений хрящевой ткани и/или ассоциированных с ними симптомов или последствий таких состояний. Иллюстративные состояния или нарушения, для лечения, облегчения или предотвращения которых применяют соединения, композиции и способы данного изобретения, включают,

но не ограничиваются этим, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, подростковый хронический артрит, остеоартрит, дегенеративное заболевание межпозвоночных дисков, виды спондилоартропатии, синдром Элерса-Данлоса, системный склероз (склеродермию) или заболевание сухожилий. Другие состояния или расстройства, при которых лечение соединениями может быть полезно для уменьшения болезненных проявлений, связанных с этими состояниями или расстройствами, включают воспалительные миопатии неизвестной этиологии (дерматомиозит, полимиозит), синдром Шегрена, системный васкулит, саркоидоз, аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунную панцитопению, ночную проксимальную гемоглобинурию), аутоиммунную тромбоцитопению (тромбоцитопеническую пурпуру неизвестной этиологии, иммуно-опосредованную тромбоцитопению), тиреоидит (болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, подростковый лимфоцитарный тиреоидит, атрофический тиреоидит), сахарный диабет, иммуно-опосредованную почечную недостаточность (гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), демиелинизирующих заболеваний центральной и периферической нервной системы, таких как рассеянный склероз, демиелинизирующей полиневрит неизвестной этиологии или синдром Гийена-Барре, и хронического воспалительного демиелинизирующего полиневрита, болезней печени и желчных путей, таких как инфекционный гепатит (гепатит А, В, С, D, Е и другие негепатотропные вирусы), аутоиммунный хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз, гранулематозный гепатит и склерозирующий холангит, воспалительную болезнь кишечника (язвенный колит: болезнь Крона), глютен-зависимую энтеропатию и болезнь Уиппла, аутоиммунные или иммуно-опосредованные заболевания кожи, включая буллезные кожные нарушения, экссудативную эритему и контактный дерматит, псориаз, аллергические заболевания, такие как астма, аллергический ринит, атопический дерматит, повышенная чувствительность к пищевым продуктам и аллергическая сыпь, иммунологические заболевания легких, такие как эозинофильная пневмония, легочный фиброз неизвестной этиологии и экзогенный аллергический пневмонит, заболевания, связанные с трансплантацией, включая отторжение трансплантата и реакция «трансплантат против хозяина».

Предполагается, что соединения и/или композиции настоящего изобретения могут стимулировать экспрессию коллагена в фибробласте кожи человека. Коллаген является основным структурным компонентом дермы. Коллаген жизненно важен для здоровья кожи и широко используется при каждом лечении морщин и старении кожи, а также в качестве лечебного средства для ожоговых пациентов. Коллаген производится в фибробластах, и широко используется как человеческий, так и бычий коллаген. Поэтому в данном изобретении предложен способ повышения выработки коллагена фибробластами путем осуществления контакта фибробластов с соединением или композицией данного изобретения, тем самым повышая выработку коллагена фибробластами. Контакт можно осуществлять *in vivo* путем непосредственной инъекции соединения в области, подлежащие лечению. Контакт можно осуществлять *in vitro* в популяции фибробластов.

Фармацевтические композиции, дозировка и введение

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения), и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно изготавливать в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть либо покрыты оболочкой, либо покрыты энтеросолюбильным покрытием в соответствии со способами, известными из уровня техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из

а) разбавителей, например, лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;

б) смазывающих средств, например, диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; в случае таблеток также

с) связующих, например, алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидона; при необходимости

д) разрыхлителей, например, видов крахмала, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и

е) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

Обычно соединения настоящего изобретения вводят в терапевтически эффективных количествах, как описано выше, по любой из обычных и приемлемых схем, известных из уровня техники, либо по отдельности, либо в сочетании с одним или несколькими терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения применяют путем прямой инъекции в синовиальную жидкость сустава, системного введения (перорально или внутривенно) или непосредственно в дефект хряща, отдельно или в комплексе с подходящим носителем для длительного высвобождения соединения. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции вводят в биосовместимой матрице или каркасе.

Соединения, композиции и способы настоящего изобретения также можно применять в сочетании с хирургической процедурой на пораженном суставе. Введение

соединения или соединений данного изобретения можно проводить до, во время или в сочетании с хирургической процедурой и/или после нее. Например, соединения, композиции и способы данного изобретения можно применять для увеличения популяций хондроцитов в культуре для аутологичной или аллогенной имплантации хондроцитов. Хондроциты необязательно можно имплантировать с одновременным проведением лечения, заключающегося во введении соединений и композиций настоящего изобретения. При проведении таких процедур, например, хондроциты можно собрать артроскопическим методом из непораженной, подвергающейся незначительной нагрузке зоны поврежденного сустава и можно культивировать *in vitro* необязательно в присутствии соединений и композиций настоящего изобретения и/или других факторов роста для увеличения количества клеток перед трансплантацией. Затем размноженные культуры необязательно смешивают с соединениями и композициями настоящего изобретения и/или помещают в суставную щель или непосредственно в область дефекта. В определенных вариантах осуществления размноженные культуры (необязательно с соединениями настоящего изобретения) помещают в суставную щель суспензированными в матриксе или мембране.

В других вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения можно применять в сочетании с одним или несколькими периостальными или перихондриальными трансплантатами, которые содержат образующие хрящ клетки и/или помогают удерживать трансплантированные хондроциты или клетки-предшественники хондроцитов в предназначенном месте. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции настоящего изобретения применяют для восстановления повреждения хряща (например, повреждения суставного хряща) в сочетании с другими процедурами, включая без ограничения промывание полости сустава, стимуляцию костного мозга, абразивную артропластику, рассверливание субхондральной кости или создание микротрещин в проксимальной части субхондральной кости. Необязательно, после введения соединений и композиций настоящего изобретения и роста хряща благоприятный эффект может обеспечить дополнительное хирургическое лечение для надлежащего оконтуривания новообразованной(-ых) поверхности(-ей) хряща.

Соединения настоящего изобретения можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до, либо после их введения. Соединение настоящего изобретения можно вводить отдельно от других средств, посредством такого же или иного пути введения, или же вместе с ними в одной и той же фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в сочетании с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается

продукт, содержащий соединение формулы (I) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение повреждения сустава в результате травмы сустава или артрита. Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство(-а) вместе в той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство(-а) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а). Вторым средством может быть один или несколько дополнительных средств для дифференцировки хондроцитов. Примеры средства для дифференцировки хондроцитов включают, но не ограничиваются ими, ангиопоэтин-подобный белок 3 (ANGPTL3), инсулинового фактора роста (IGF1), SM04690 (ингибитор Wnt), ингибиторы Янус-киназы (такие как Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib), пероральный кальцитонин лососевых рыб, SD-6010 (ингибитор iNOS), витамин D3 (холекальциферол), гидролизованный коллаген, костный морфогенетический белок 7 (BMP7), ацетат русалатида, неомыляемые вещества авокадо и сои (ASU), стероид, нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), гиалуроновую кислоту, картогенин и TPX-100. Вторым средством может быть средство для дифференцировки хондроцитов, соответствующее Формуле (I), как описано в WO 2015/175487. Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

Фармацевтическая композиция или комбинированный состав настоящего изобретения могут быть в однократной дозировке, составляющей примерно 1-1000 мг активного(активных) ингредиента(ингредиентов) для субъекта весом примерно 50-70 кг, или примерно 1-500 мг, или примерно 1-250 мг, или примерно 1-150 мг, или примерно 0,5-100 мг, или примерно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляют, или их тяжести. Квалифицированный лечащий врач, клиницист или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, нечеловекообразных обезьян или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально,

преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может быть в пределах значений молярной концентрации примерно от 10^{-3} до 10^{-9} . Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне примерно 0,1-500 мг/кг или примерно 1-100 мг/кг.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I). В одном варианте осуществления набор содержит приспособления для раздельного вмещения указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор согласно настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. В целях содействия соблюдению режима лечения набор согласно настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии согласно настоящему изобретению соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство можно объединять в комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например, во время последовательного введения соединения настоящего изобретения и другого терапевтического средства.

ПРИМЕРЫ

Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждена с помощью стандартных аналитических способов, например микроанализа и спектроскопических характеристик, например, МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения представляют собой стандартные сокращения в данной области техники.

Все исходные вещества, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо их можно получить посредством способов органического синтеза, известных специалисту обычной квалификации в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volume 21). Если не указано иное, исходные материалы обычно поступают в продажу от компаний, таких как, но не ограничиваясь ими, TCI Fine Chemical

(Япония), Aurora Fine Chemicals LLC (Сан-Диего, Калифорния), FCH Group (Украина), Aldrich Chemicals Co. (Милуоки, Висконсин), Acros Organics (Фэрлон, Нью-Джерси), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Корнуолл, Англия), Matrix Scientific (США), Enamine Ltd (Украина), Combi-Blocks, Inc. (Сан-Диего, Калифорния), Oakwood Products, Inc. (США), Apollo Scientific, Ltd. (Великобритания).

Раздел "Примеры" в данном документе всего лишь разъясняет настоящее изобретение и не ограничивает объем настоящего изобретения, заявленный в той или иной форме. Также соединения настоящего изобретения можно получать способами органического синтеза, известными специалисту обычной квалификации в данной области техники, как показано в следующих примерах. При необходимости применяют традиционные защитные группы для защиты реакционноспособных функциональных групп в соответствии со стандартной практикой, например, см. у T. W. Greene и P.G.M. Wuts в "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991.

Сокращения

Сокращения, используемые в данном документе, определены следующим образом: "1x" означает один раз, "2x" означает дважды, "3x" означает трижды, "°C" означает градусы Цельсия, "водн." означает водный раствор, "FCC" означает колоночную флэш-хроматографию, "экв." означает эквивалент или эквиваленты, "г" означает грамм или граммы, "мг" означает миллиграмм или миллиграммы, "л" означает литр или литры, "мл" означает миллилитр или миллилитры, "мкл" означает микролитр или микролитры, "н." означает нормальный, "М" означает молярный, "мкМ" означает микромолярный, "нМ" означает наномолярный, "моль" означает моль или моли, "ммоль" означает миллимоль или миллимоли, "мин" означает минуту или минуты, "ч" означает час или часы, "к.т." означает комнатную температуру, "ON" означает в течение ночи, "атм." означает атмосферу, "фунтов/кв. дюйм" означает фунтов на квадратный дюйм, "конц." означает концентрированный, "водн." означает водный раствор, "нас." или "насыщ." означает насыщенный, "ММ" означает молекулярную массу, "mw" или "μwave" означает микроволновое излучение, "т. пл." означает точку плавления, "вес." означает вес, "МС" или "Mass Spec" означает масс-спектрометрию, "ESI" означает масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением, "BP" означает высокое разрешение, "МСBP" означает масс-спектрометрию высокого разрешения, "ЖХМС" или "ЖХ-МС" означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией, "ЖХВД" или "HPLC" означает жидкостную хроматографию высокого давления, "ОФ ЖХВД" означает ЖХВД с обращенной фазой, "ТСХ" означает тонкослойную хроматографию, "ЯМР" означает ядерную магнитно-резонансную спектроскопию, "nOe" означает спектроскопию ядерного эффекта Оверхаузера, "¹H" означает протон, "δ" означает дельта, "s" означает синглет, "d" означает дуплет, "t" означает триплет, "q" означает квартет, "m" означает мультиплет, "br" означает широкий, "Гц" означает герц, "ee" означает "энантиомерный избыток", и "α", "β", "R", "r", "S", "s", "E", и "Z" являются стереохимическими обозначениями, известными специалисту в данной области техники.

Следующие сокращения, применяемые в данном документе ниже, имеют соответствующие значения:

AcOH уксусная кислота

app наблюдаемый

ATP аденозин-5'-трифосфат

BINAP рацемический 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BOC третичный бутилкарбоксил

BSA бычий сывороточный альбумин

cProp циклопропил

DAST трифторид диэтиламиносеры

dd дублет дублетов

ДХЭ дихлорэтан

ДХМ дихлорметан

DEA диэтилизопропиламин

DME 1,4-диметоксиэтан

DMF N, N-диметилформамид

DMP перйодинан Десса-Мартина

DMSO диметилсульфоксид

ЭДТА этилендиаминтетрауксусная кислота

ESI ионизация с распылением в электрическом поле

Et₃N-3HF триэтиламинтригидрофторид

EtOAc этилацетат

HCl хлористоводородная кислота

LiHMDS литий бис(триметилсилил)амид

MeOH метанол

МГц мегагерц

MTBE метил-трет-бутиловый эфир

масса/заряд соотношение массы и заряда

NBS N-бромсукцинимид

NMO N-метилморфолин-N-оксид

ПЭ петролейный эфир

м.д. миллионная доля

pTsOH п-толуолсульфокислота

rac- рацемический

Rt время удерживания

ТФУК трифторуксусная кислота

ТГФ тетрагидрофуран

Tris·HCl аминотрис(гидроксиметил)метан гидрохлорид

XtalFluor-E (диэтиламино)дифторсульфоний тетрафторборат

Оборудование

Методы ЖХМС, используемые для охарактеризации примеров
Аналитическую ЖХ/МС проводили на системах Agilent с применением программного обеспечения ChemStation. Система состоит из:

- насоса для двухкомпонентных смесей Agilent G1312
- автоматического дозатора для луночного планшета Agilent G1367
- термостатированного колоночного отделения Agilent G1316
- детектора на диодной матрице Agilent G1315
- масс-спектрометра Agilent 6140/6150
- испарительного детектора светорассеяния SOFTA

В методе используют следующие типичные условия:

- Расход: 0,9 мл/мин
- Колонка: колонка Waters Acquity HSS T3 C18, 1,8 мкм, 2,1×50 мм
- подвижная фаза А: вода+0,05% TFA
- подвижная фаза В: ацетонитрил+0,035% TFA
- время прогона: 2,25 минуты
- Метод А: Если не указано иное, анализ в системе проводили с градиентом от 10% В до 90% В за 1,35 минуты. Обеспечивали промывку в течение 0,6 минуты при 100% В после использования градиента. Оставшаяся продолжительность способа обеспечивает возврат системы к исходным условиям.

- Метод В: Начальный градиент в системе - 20% В, а не 10% В.
- Метод С: Начальный градиент в системе - 30% В, а не 10% В.
- Метод D: Начальный градиент в системе - 40% В, а не 10% В.

Типичный диапазон сканирования масс-спектрометра составлял 100-1000 а.е.м.

Методы ЯМР

Протонные спектры регистрировали на Bruker AVANCE II 400 МГц с 5 мм криозондом QNP или Bruker AVANCE III 500 МГц с 5 мм зондом QNP, если не указано иное. Химические сдвиги приведены в м.д. относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), хлороформа (δ 7,26), метанола (δ 3,34), дихлорметана (5,32), ацетона (δ 2,05) или ацетонитрила (δ 1,94). Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (0,6 мл).

Способы ISCO, используемые для очистки примеров

Флэш-хроматографию ISCO выполняли на системе Teledyne COMBIFLASH® с колонкой RediSep®, предварительно заполненной диоксидом кремния.

Способы препаративной HPLC, используемые для очистки примеров

Препаративную HPLC проводили на системах Waters Autoprep с применением программного обеспечения MassLynx и FractionLynx. Система состоит из:

- автоматического дозатора/коллектора фракций Waters 2767
- насоса для двухкомпонентных смесей Waters 2525
- подпиточного насоса Waters 515
- УФ-детектора Waters 2487, работающего при двух значениях длины волны

- масс-спектрометра Waters ZQ

В методе используют следующие типичные условия:

- Расход: 100 мл/мин.
- Колонка: колонка Waters Atlantis T3 C18, 10 мкм, 19×50 мм
- объем впрыска: 0-1000 мкл
- подвижная фаза А: вода+0,05% TFA
- подвижная фаза В: ацетонитрил+0,035% TFA
- время прогона: 4,25 минуты

На системе проводили анализ с градиентом от X% В до Y% В, применимого для конкретного примера, за 3 минуты после 0,25-минутной выдержки при исходных условиях. Промывку проводили в течение 0,5 минуты при 100% В после использования градиента. В оставшееся от указанной продолжительности время система возвращается к исходным условиям. Сбор фракций запускался с помощью масс-детектирования с использованием программного обеспечения FractionLynx.

Способы хиральной препаративной ВЭЖХ, используемые для очистки примеров

Хиральный скрининг на основе SFC проводили на системе Thar Instruments Prep Investigator, соединенной с масс-спектрометром Waters ZQ. Система Thar Prep Investigator состоит из:

- автоматического дозатора Leap HTC PAL
- питающего модуля Thar Fluid (от 0 до 10 мл/мин)
- колоночного термостата Thar SFC на 10 положений
- Waters 2996 PDA
- хирального детектора Jasco CD-2095
- автоматического регулятора обратного давления Thar.

Все компоненты Thar являются частью серии SuperPure Discovery Series. В системе обеспечивали расход 2 мл/мин (4 мл/мин для колонки WhelkO-1) и поддерживали температуру 30°C. Обратное давление системы устанавливали на 125 бар. Каждый образец подвергали скринингу через последовательных шести 3 мкм колонок:

- 3 мкм 4,6×50 мм ChiralPak AD
- 3 мкм 4,6×50 мм ChiralPak OD
- 3 мкм 4,6×50 мм ChiralPak OJ
- 5 мкм 4,6×250 мм Whelk O-1
- 3 мкм 4,6×50 мм ChiralPak AS
- 3 мкм 4,6×50 мм Lux-Cellulose-2

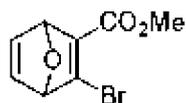
Анализ в системе проводили с градиентом от 5% соразтворителя до 50% соразтворителя за 5 минут с последующим выдерживанием в течение 0,5 минуты при 50% соразтворителя, изменяли обратно до 5% соразтворителя и выдерживали в течение 0,25 минуты при исходных условиях. Между применением каждого градиента использовали методику 4-минутного уравнивания, при этом подавали поток с 5% соразтворителя через следующую колонку для скрининга. Типичные растворители, используемые для

скрининга, представляют собой MeOH, MeOH+20 mM NH₃, MeOH+0,5%DEA, IPA и IPA+20 mM NH₃. После того, как подтверждено разделение с помощью одного из градиентных методов, разрабатывают изократический способ и, при необходимости, проводят его масштабирование для очистки с помощью системы Thar Prep80.

Промежуточные соединения

Промежуточные соединения 1с-1j были получены, следуя общим процедурам на Схеме 1.

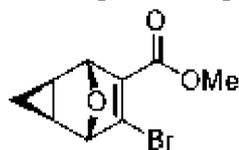
Промежуточное соединение 1с. Метил-3-бром-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилат



Стадия А. К перемешиваемому раствору метилпропиолата (200 г, 2,38 моль, 198 мл) в ацетоне (2,50 л) добавляли AgNO₃ (36,4 г, 214 ммоль, 36,0 мл). Через 5 минут порциями вносили NBS (445 г, 2,50 моль) и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток растирали с 10% EtOAc/ПЭ (1500 мл), и фильтрат снова концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-5% EtOAc/ПЭ), получая метил-3-бромпропиолат (**1b**) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали для следующей стадии.

Стадия В. Раствор метил-3-бромпропиолата (**1b**, 200 г, 1,23 моль), фурана (419 г, 6,15 моль, 445 мл) в толуоле (2,50 л) дегазировали, пропуская газообразный азот через реакционный сосуд в течение 2 мин при 0°C, затем реакцию смесь нагревали до 90°C в течение 72 часов, получая черный раствор. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (2-5% EtOAc/ПЭ), получая метил-3-бром-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилат. Четыре партии очищали отдельно и объединяли, получая метил-3-бром-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилат (**1с**) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,25-7,17 (m, 2H), 5,70 (t, J=1,6 Гц, 1H), 5,33 (t, J=1,7 Гц, 1H), 3,82-3,75 (m, 3H).

Промежуточное соединение 1d. Метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилат

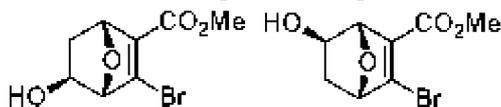


Стадия С: Раствор 2,2,2-трихлоруксусной кислоты (91,2 г, 558 ммоль, 56,3 мл) в 1,2-дихлорэтане (300 мл) добавляли к охлажденному раствору диэтилцинка (1 М, 558 мл, 558 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1200 мл) при -45°C. Раствор нагревали до 0°C и перемешивали в течение 20 мин. В реакцию смесь вносили дийодметан (150 г, 558 ммоль, 45,0 мл) и перемешивали при 0°C в течение дополнительных 10 мин. Раствор метил-3-бром-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилата (**1с**, 60,0 г, 260 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (300 мл) вносили в реакцию смесь, которую перемешивали при 15°C

в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 М HCl (1200 мл) и водную фазу экстрагировали, используя DCM (2x 2000 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (1000 мл), соляным раствором (1000 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая желтое масло. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (0-10% EtOAc/ПЭ), получая метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилат (**1d** в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,97-4,92 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,04-0,95 (m, 1H).

Промежуточное соединение 1e

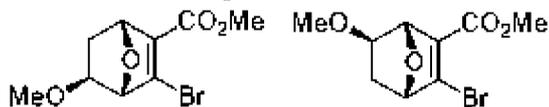
Метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат



Стадия D. Раствор метил-3-бром-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилата (**1c**, 130 г, 563 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (800 мл) обрабатывали, используя ВН₃-ТГФ (1 М, 563 мл, 563 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. По каплям добавляли раствор фосфатного буфера, pH=7 (1000 мл), а затем медленно добавляли смесь H₂O₂ (270 мл, 2,81 моль, 30% об./об.) и NaOH (2 М, 338 мл, 676 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3x 500 мл) и объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaHSO₃ (2x 500 мл), соляным раствором (500 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (2-50% EtOAc/ПЭ), получая требуемый продукт. Две партии объединяли, чтобы получить **1e** в виде 1,3:1 смеси спиртовых региоизомеров с преобладанием 5-гидрокси-продукта в виде желтого твердого вещества. 1,3:1 смесь спиртовых региоизомеров: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,25-5,02 (m, 1H), 4,94-4,74 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 3H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H).

Промежуточное соединение 1f

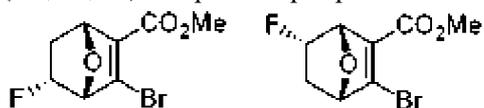
Метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-метокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-метокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат



Стадия E. Суспензию **1e** (500 мг, 2,01 ммоль) и оксида серебра (465 мг, 2,01 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при к.т. обрабатывали йодметаном (0,125 мл, 2,01 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из целита. Растворитель упаривали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией с использованием гексанов и EtOAc, получая **1f** в виде смеси метокси-региоизомеров. ЖХ-МС: Rt=1,25 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 263,0.

Промежуточное соединение 1g

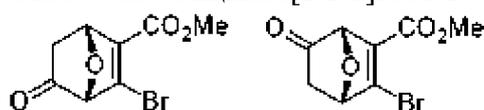
Метил-(1R,4S,5R)-3-бром-5-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и метил-(1S,4S,6S)-3-бром-6-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат



Стадия F. Раствор **1e** (1,00 г, 4,02 ммоль) в ДХМ (80 мл) при к.т. обрабатывали, используя DAST (3,71 мл, 28,1 ммоль), и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью FCC (0-50% EtOAc/ДХМ), получая **1g** в виде смеси фторированных региоизомеров. ЖХ-МС: Rt=1,15 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 251,1.

Промежуточное соединение 1h

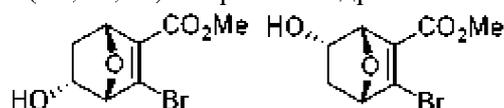
Метил-3-бром-5-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и метил-3-бром-6-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат



Стадия G. Раствор **1e** (2,00 г, 8,03 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0°C порциями обрабатывали реагентом Десса-Мартина (10,2 г, 24,1 ммоль) в течение 5 минут. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 6 ч. Реакцию охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой промывали ДХМ x3. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением **1h** в виде смеси кетоновых региоизомеров. ЖХ-МС: Rt=1,10 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 246,9.

Промежуточное соединение 1i

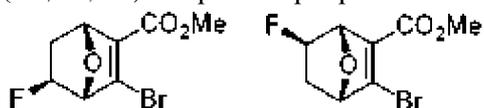
Метил-(1R,4S,5R)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и метил-(1S,4S,6S)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат



Стадия H. Раствор **1h** (50,0 мг, 0,202 ммоль) в ТГФ (2 мл) при к.т. обрабатывали NaBH₄ (15,3 мг, 0,405 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и насыщ. водн. NH₄Cl, промывали водой и соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали, получая **1i** в виде смеси спиртовых региоизомеров. ЖХ-МС: Rt=0,57 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 249,0.

Промежуточное соединение 1j

Метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат

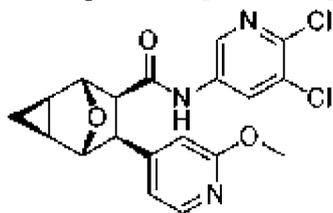


Стадия I. Раствор **1i** (3,70 г, 14,9 ммоль) в ДХЭ (74 мл) обрабатывали тригидрофторидом триэтиламина (7,26 мл, 44,6 ммоль), а затем - XtalFluor-E (6,83 г, 29,7 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли, используя ДХМ, промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью FCC, получая **1j** в виде смеси региоизомеров фтора. ЖХ-МС: Rt=1,18 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 251,1.

Примеры

Если не указано иное, примеры, описанные ниже, состоят из смеси энантиомеров, а в некоторых примерах - из смеси спиртовых, фторированных или метокси-региоизомеров. В случае смеси региоизомеров структура и название основного региоизомера указаны с приблизительным соотношением региоизомеров.

Пример 1: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилата (промежуточное соединение **1d**), используя стадии А-С на Схеме 2.

Стадия А. К перемешиваемому раствору **1d** (4,70 г, 19,2 ммоль) в ТГФ (25 мл) и воде (6 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (4,40 мл) и порциями вносили Zn (5,00 г, 77,0 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали до достижения комнатной температуры в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия до рН 7. Соединение экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали и остаток сушили под вакуумом. Сырое соединение (1S,2S,4R,5R)-метил 8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: Rt=1,16 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 167,1.

Стадия В. Смесь (1S,2S,4R,5R)-N-(8-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамид (500 мг, 3,01 ммоль), (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (598 мг, 3,91 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (187 мг, 0,301 ммоль), димера хлор-(1,5-циклооктадиен)родия (I) (74,0 мг, 0,150 ммоль) и карбоната калия (208 мг, 1,50 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Полученный материал пропускали через целит и растворитель упаривали. Соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-метил-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-

оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксилата (*cis*) и (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-метил-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксилата (*trans*). *cis* ЖХ-МС: Rt=1,15 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 276,1. *trans* ЖХ-МС: Rt=1,26 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 276,1.

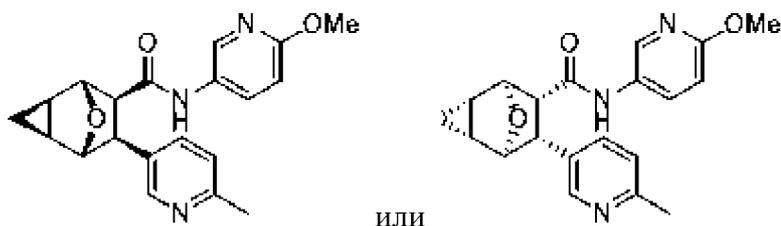
Стадия С. К перемешиваемому раствору 5,6-дихлорпиридин-3-амина (68,0 мг, 0,418 ммоль) в безводном толуоле (2 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли триметилалюминий в толуоле (2 М, 0,623 мл, 1,25 ммоль). Через 10 минут ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-метил-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло [3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксилат (115 мг, 0,418 ммоль) добавляли в виде твердого вещества и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили метанолом. Растворитель удаляли в токе азота. Твердое вещество растворяли в метаноле и отфильтровывали через подушку из целита. Растворитель упаривали, сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,38 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 406,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,30 (d, J=9,7 Гц, 1H), 1,36-1,26 (m, 2H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 1H).

Пример 2: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид

Пример 2 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 1, используя метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилат (промежуточное соединение **1d**) и (6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту на Стадии В и 6-метоксипиридин-3-амин на Стадии С. ЖХ-МС: Rt=0,95 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 352,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,550 2 (dd, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,21 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 1H), 0,20-0,15 (m, 1H).

Примеры 3 и 4 (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*N*-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм Cellulose-2 при 30°C

Подвижная фаза: 70% CO₂ /30% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

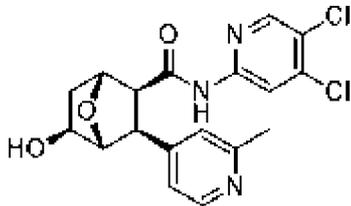
Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,64 мин. ЖХ-МС: Rt=1,00 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 352,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,21 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 1H), 0,20-0,15 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=3,30 мин. ЖХ-МС: Rt=1,00 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 352,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,21 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 1H), 0,20-0,15 (m, 1H).

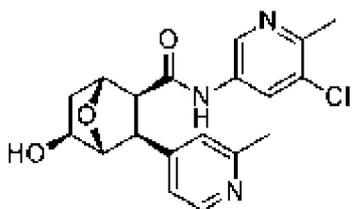
Приведенные ниже примеры 5-13 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 1, с использованием метил-(1*R*,4*S*,5*S*)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1*S*,4*S*,6*R*)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1e**) и различных бороновых кислот/сложных эфиров на Стадии В и различных анилинов на Стадии D, получая смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 5: (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-(4,5-дихлорпиридин-2-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,62 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 394,1.

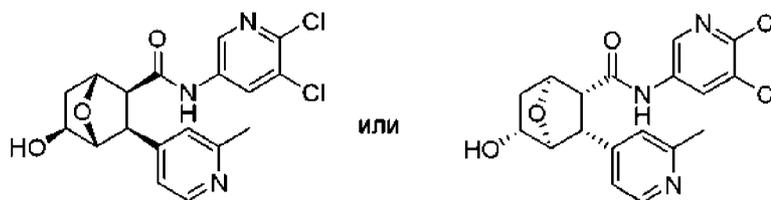
Пример 6: (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=0,53$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 374,1. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,12 (dd, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, $J=5,2, 1,6$ Гц, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,26 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,04 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H). ~6:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 7 и 8 (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IC при 30°C

Подвижная фаза: 65% CO₂ /35% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

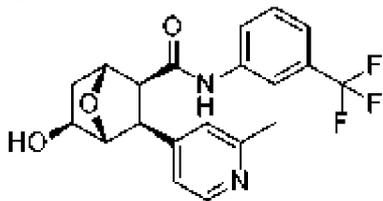
Расход: 2 мл/мин

Пик 1: SFC Время удерживания=1,28 мин. ЖХ-МС: $R_t=0,95$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,11 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,07 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=2,85 мин. ЖХ-МС: $R_t=0,95$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,11 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,07 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H).

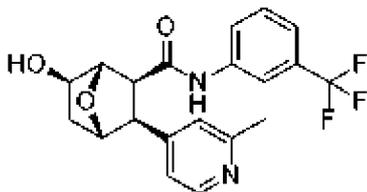
Пример 9: (1R,2S,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-

(трифторметил) фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,04 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 393,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,27 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,04 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 10: (1S,2S,3S,4S,6R)-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил) фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



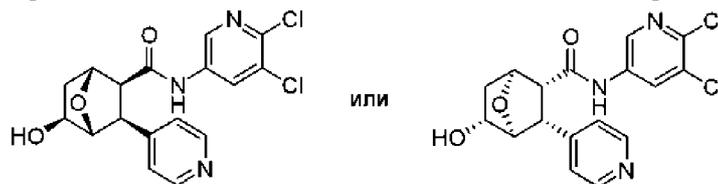
ЖХ-МС: Rt=1,00 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 393,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,09 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,24 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,05 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 11: rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: Rt=0,92 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 381,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,09 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 11а: (соответствует пику 1)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение rac-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлопиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 10)

проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IC при 30°C

Подвижная фаза: 65% CO₂/35% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

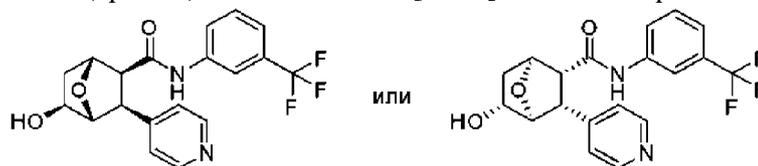
Пик 1: SFC Время удерживания=1,74 мин. ЖХ-МС: Rt=0,92 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 381,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,30-8,26 (m, 2H), 7,99 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,09 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H).

Пример 12: rac-(1R,2S,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: Rt=0,96 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 379,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 4H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,07 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 12а: (соответствует пику 1)

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2R,3R,4S,5R)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение rac-(1R,2S,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифтометил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 11) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IC при 30°C

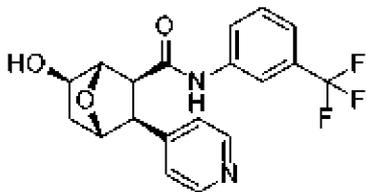
Подвижная фаза: 95-50% CO₂/5-50% MeOH+0,5% изопропиламина за 5 минут

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=2,59 мин. ЖХ-МС: Rt=0,96 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 379,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 4H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,07 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H).

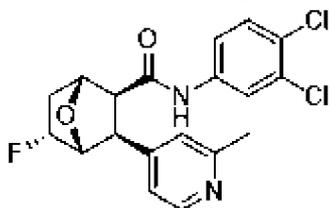
Пример 13: (1S,2S,3S,4S,6R)-6-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,84 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 379,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 4H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,07 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

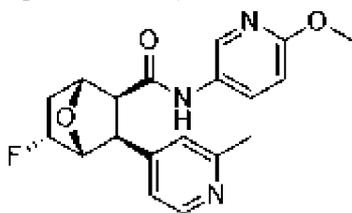
Приведенные ниже примеры 14-16 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 1, с использованием метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1g**) и различных бороновых кислот/сложных эфиров на Стадии В и различных анилинов на Стадии С.

Пример 14: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



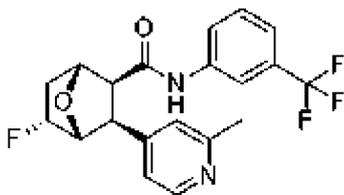
ЖХ-МС: Rt=1,16 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 395,2. Смесь фторированных региоизомеров.

Пример 15: (1R,2S,3S,4R,5R)-5-фтор-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,42 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 358,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,18 (dd, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,26 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,62 (dd, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 5,29-5,08 (m, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,13 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

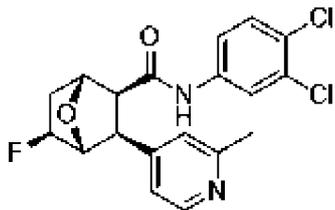
Пример 16: (1R,2S,3S,4R,5R)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,14 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,11 (dd, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,29-5,08 (m, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,71-1,59 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

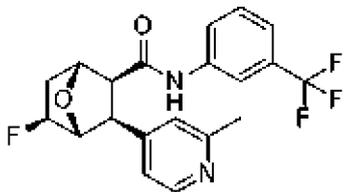
Приведенные ниже примеры 17-23 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 1, с использованием метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2-ен-2- карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1j**) и различных бороновых кислот/сложных эфиров на Стадии В и различных анилинов на Стадии С.

Пример 17: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



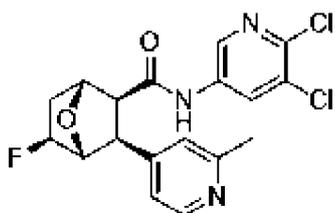
ЖХ-МС: Rt=1,19 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,13 (dd, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (dd, J=5,3, 1,6 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,24-5,08 (m, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,05 (d, J=9,9 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 18: (1R,2S,3S,4R,5S)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



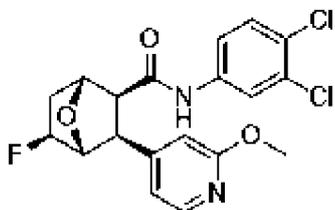
ЖХ-МС: Rt=1,15 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,15 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,15-4,98 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 19: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



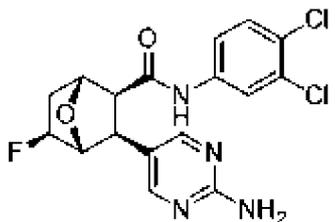
ЖХ-МС: $R_t=1,06$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 396,1. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,20-8,14 (m, 2H), 7,97 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (dd, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 5,14-4,97 (m, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,73-4,68 (m, 1H), 3,33 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,07 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 20: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



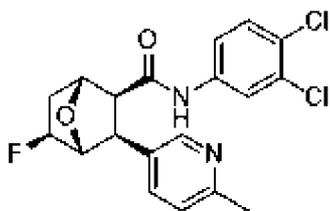
ЖХ-МС: $R_t=1,36$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 411,2. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=5,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,00 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=5,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,23-5,08 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 3,04 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 21: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2- карбоксамид



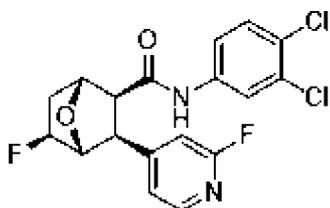
ЖХ-МС: $R_t=1,14$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 397,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,23-5,05 (m, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 3,19 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,94 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 22: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,23 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 395,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,29 (dd, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,26-5,10 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 3,36 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,01 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 23: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,40 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 399,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,02 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,25-5,07 (m, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,47 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,11 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 24: rac-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилата (промежуточное соединение **1d**), используя стадии А-С на Схеме 3.

Стадия А. К перемешиваемому раствору 3,4-дихлоранилина (568 мг, 3,51 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли триметилалюминий в толуоле (2 М, 3,90 мл, 7,79 ммоль). Через 10 минут ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли **1d** (955 мг, 3,90 ммоль, растворенный в 2 мл толуола) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакцию охлаждали до 0°C и гасили раствором насыщенного водного NH₄Cl и метанола. Суспензию отфильтровывали и твердое вещество промывали, используя EtOAc. Органический слой отделяли и промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя ДХМ и EtOAc, получая (1S,2S,4R,5R)-7-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,63 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 373,9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,04 (d,

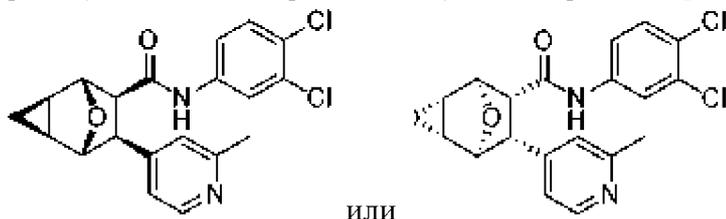
$J=2,3$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,9$, 2,3 Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 1H).

Стадия В. К перемешиваемому раствору (1S,2S,4R,5R)-7-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамид (525 мг, 1,40 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (2,5 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0,321 мл) и порциями вносили Zn (366 мг, 5,60 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали до достижения комнатной температуры в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия до pH ~7. Соединение экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексаны:EtOAc) с получением (1S,2S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,54 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 296,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=8,9$, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,89 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 1,42-1,36 (m, 3H), 0,96-0,90 (m, 1H).

Стадия С. Смесь (1S, 2S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамид (150 мг, 0,507 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (133 мг, 0,608 ммоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафталина (32 мг, 0,051 ммоль), димера хлор-(1,5-циклооктадиен)родия(I) (12 мг, 0,025 ммоль) и карбоната калия (35 мг, 0,253 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Сырую реакционную смесь пропускали через целит и растворитель упаривали досуха. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя ДХМ и EtOAc, с получением (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид (Пример 23) и (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид (trans). ЖХ-МС: Rt=1,29 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 389,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,14 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,06 (dd, $J=5,3$, 1,6 Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,48 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,28 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,35-1,23 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 1H).

Примеры 24а и 24b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*N*-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид (Пример 23) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IC при 30°C

Подвижная фаза: 85% CO₂ /15% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

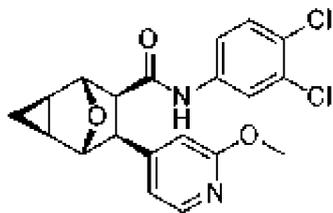
Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=2,80 мин. Способ В ЖХ-МС: Rt=1,06 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 388,9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,46 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,26 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=3,26 мин. Способ В ЖХ-МС: Rt=1,06 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 388,9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,46 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,26 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

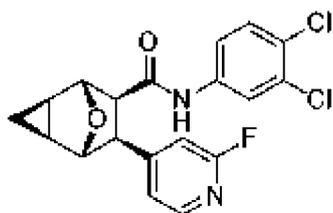
Примеры 25-46, описанные ниже, синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 23, с использованием метил-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилата (промежуточное соединение **1d**) и различные анилины на Стадии А и различные сложные бороновые эфиры/бороновые кислоты на Стадии С.

Пример 25: (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*N*-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



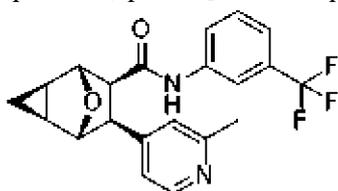
Способ В ЖХ-МС: Rt=1,40 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 405,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,83 (dd, J=5,3, 0,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=5,4, 1,4 Гц, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,47 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,26 (d, J=9,7 Гц, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 1H), 0,21-0,14 (m, 1H).

Пример 26: (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*N*-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-фторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,63 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 393,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,35 (d, J=2,7 Гц, 1H), 3,61 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,31 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,36-1,25 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 1H), 0,23-0,18 (m, 1H).

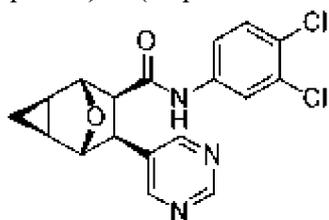
Пример 27: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-метилпиримидин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



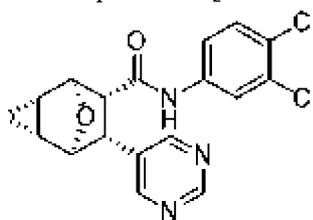
ЖХ-МС: Rt=1,29 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 389,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (t, J=9,2 Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,47 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,29 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,44-0,41 (m, 1H), 0,21-0,16 (m, 1H).

Примеры 28 и 29 (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



или



Хиральное разделение гас-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IB при 30°C

Подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

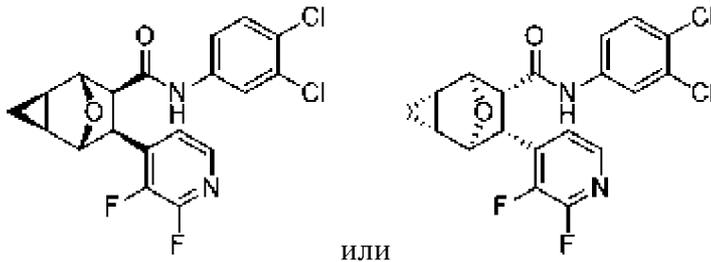
Пик 1: SFC Время удерживания=1,28 мин. Способ С ЖХ-МС: Rt=1,03 мин; MS

масса/заряд $[M+H]^+$ 375,8. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,29 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 1,38-1,27 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 1H), 0,24-0,18 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=2,76 мин. Способ С ЖХ-МС: $R_t=1,03$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 375,9. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,29 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 1,38-1,27 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 1H), 0,24-0,18 (m, 1H).

Примеры 30 и 31 (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение рас-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IA при 30°C

Подвижная фаза: 85% CO₂ /15% MeOH+0,5% изопропиламина

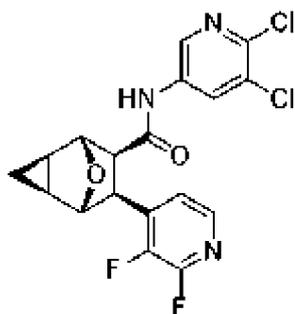
Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=2,63 мин. Способ D ЖХ-МС: $R_t=1,23$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 410,8. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 7,84 (dd, $J=5,2, 0,9$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,04 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,89 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,36 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,24-0,19 (m, 1H).

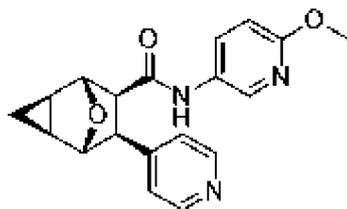
Пик 2: SFC Время удерживания=3,19 мин. Способ D ЖХ-МС: $R_t=1,23$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 410,8. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,02 (s, 1H), 7,84 (dd, $J=5,2, 0,9$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,04 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,89 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,36 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,24-0,19 (m, 1H).

Пример 32: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



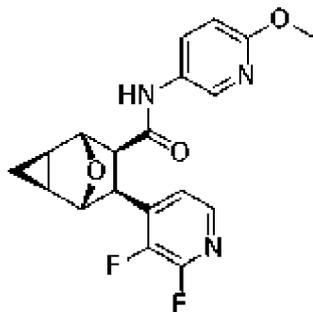
Способ С ЖХ-МС: Rt=1,29 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 411,8. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,4 Гц, 2H), 7,31 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,39 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,25-0,19 (m, 1H).

Пример 33: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



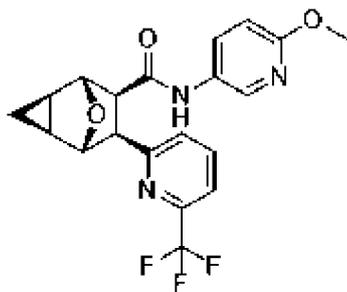
ЖХ-МС: Rt=0,92 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 338,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,62 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,76 (dd, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J=5,9 Гц, 2H), 7,31 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,75 (dt, J=9,6, 0,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,40-1,29 (m, 2H), 0,47-0,41 (m, 1H), 0,25-0,18 (m, 1H).

Пример 34: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



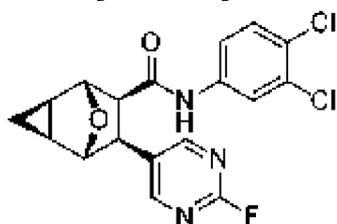
Способ С ЖХ-МС: Rt=0,89 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 373,9. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 7,85 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,33 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=8,9, 0,7 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,88 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,35 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,23-0,16 (m, 1H).

Пример 35: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



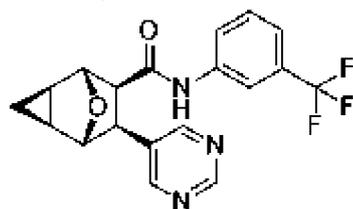
ЖХ-МС: Rt=1,47 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 406,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 7,90 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,27 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,78 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (d, J=9,7 Гц, 1H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H), 0,46-0,41 (m, 1H), 0,23-0,18 (m, 1H).

Пример 36: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-фторпиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



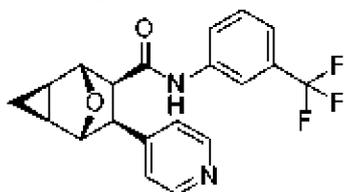
Способ В ЖХ-МС: Rt=1,50 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,5 Гц, 2H), 7,43 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,04 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,66 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,29 (d, J=9,5 Гц, 1H), 1,37-1,26 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,25-0,17 (m, 1H).

Пример 37: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(пиримидин-5-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



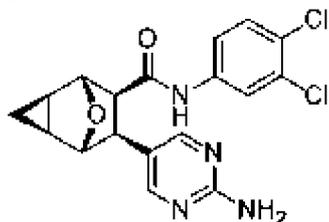
ЖХ-МС: Rt=1,41 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 376,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,59 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,46-0,41 (m, 1H), 0,23-0,18 (m, 1H).

Пример 38: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



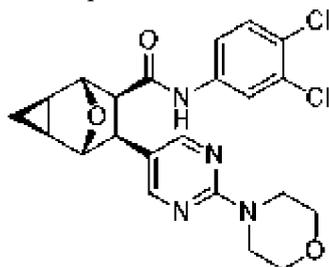
ЖХ-МС: Rt=1,28 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 375,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,79 (s, 1H), 8,28 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=4,6, 1,4 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,54 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,31 (d, J=9,7 Гц, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

Пример 39: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



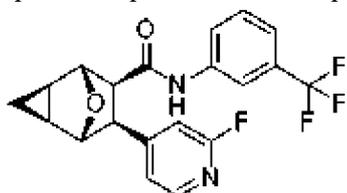
ЖХ-МС: Rt=1,24 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 391,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,33 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,15 (d, J=9,5 Гц, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 1H), 0,42-0,37 (m, 1H), 0,20-0,15 (m, 1H).

Пример 40: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



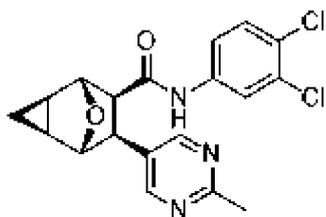
ЖХ-МС: Rt=1,55 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 461,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,04 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,48 (s, 8H), 3,39 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,18 (d, J=9,5 Гц, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 1H), 0,21-0,14 (m, 1H).

Пример 41: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-фторпиримидин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,58 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 393,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,96 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,62 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,39-1,27 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,23-0,17 (m, 1H).

Пример 42: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



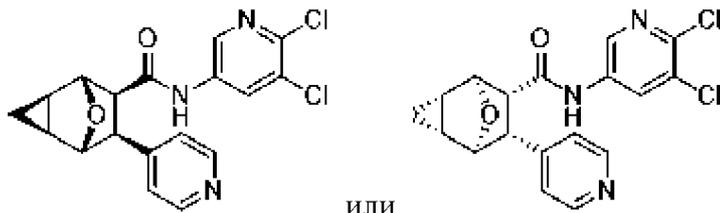
Способ В ЖХ-МС: $R_t=1,35$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 390,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,98 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,53 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,25 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 0,46-0,40 (m, 1H), 0,23-0,17 (m, 1H).

Пример 43: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид

ЖХ-МС: $R_t=1,17$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 376,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 2H), 8,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,40 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 1,41-1,29 (m, 2H), 0,46-0,42 (m, 1H), 0,26-0,18 (m, 1H).

Примеры 43а и 43b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид (Пример 43) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 30×250 мм IC при 30°C

Подвижная фаза: 65% CO₂ /35% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

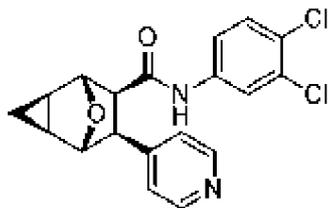
Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,64 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,17$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 376,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 2H), 8,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,40 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 1,41-1,29 (m, 2H), 0,46-0,42 (m, 1H), 0,26-0,18 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=2,80 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,17$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 376,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 2H), 8,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (d, $J=9,6$ Гц,

1H), 3,40 (d, J=9,7 Гц, 1H), 1,41-1,29 (m, 2H), 0,46-0,42 (m, 1H), 0,26-0,18 (m, 1H).

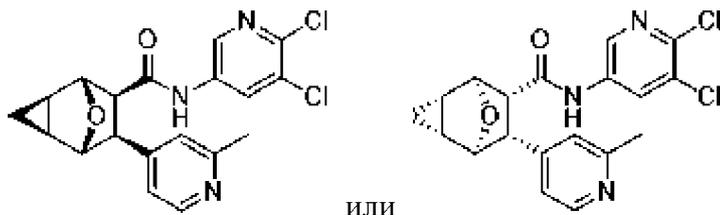
Пример 44: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,27 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 375,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,29-8,25 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 0,45-0,38 (m, 1H), 0,24-0,17 (m, 1H).

Примеры 45 и 46 (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение гас-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IC при 30°C

Подвижная фаза: 70% CO₂/30% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,50 мин. ЖХ-МС: Rt=1,19 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 390,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dd, J=5,1, 1,3 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,31 (d, J=10,1 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,36-1,26 (m, 2H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=2,54 мин. ЖХ-МС: Rt=1,19 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 390,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dd, J=5,1, 1,3 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,31 (d, J=10,1 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,36-1,26 (m, 2H),

0,45-0,39 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

Пример 47: rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1e**) с использованием стадий А-С на Схеме 3.

Стадия А. К перемешиваемому раствору 3,4-дихлоранилина (44,0 г, 271 ммоль) в безводном толуоле (100 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли триметилалюминий в толуоле (2 М, 313 мл, 626 ммоль). Через 10 минут ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, добавляли смесь метил метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1e**, 26,0 г, 104 ммоль) в 600 мл толуола и реакцию перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (500 мл). Суспензию фильтровали и осадок промывали, используя EtOAc (3x 500 мл) и метанол (2x 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщ. водн. NH₄Cl (300 мл), водой (300 мл), соляным раствором (300 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя ПЭ и EtOAc, с получением смеси (1R,4S,5S)-3-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид и (1S,4S,6R)-3-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид в виде смеси 2: 1 спиртовых региоизомеров с преобладанием 5-гидрокси-продукта в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,99-7,95 (m, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 5,38-5,36 (m, 0,7H), 5,18-5,17 (m, 0,3H), 5,02-5,01 (m, 0,3H), 4,88-4,86 (m, 0,7H), 4,29-4,24 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 0,7H), 2,15-2,08 (m, 0,3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 1H).

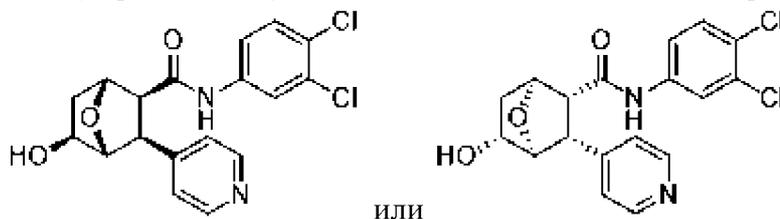
Стадия В. К перемешиваемому раствору смеси (1R,4S,5S)-3-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид и (1S,4S,6R)-3-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид (14,5 г, 38,3 ммоль) в ТГФ (240 мл) и H₂O (60 мл) при 0°C добавляли AcOH (18,0 мл) и порошок Zn (20,0 г, 306 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 7. Соединение экстрагировали этилацетатом (3x 200 мл). Органический слой промывали водой (200 мл) и соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с МТБЭ (30 мл), затем отфильтровывали твердое вещество, получая смесь региоизомеров (1R,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид и (1S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-гидрокси-7-

оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,03-8,02 (d, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,09-7,07 (d, 1H), 5,15-5,08 (m, 2H), 4,87-4,81 (m, 1H), 3,91-3,89 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H).

Стадия С. Смесь (1R,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид и (1S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксамид (250 мг, 0,833 ммоль), пиридин-4-ил-бороновой кислоты (133 мг, 1,08 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафталина (52 мг, 0,083 ммоль), димера хлор-(1,5-циклооктадиен)родия (I) (21 мг, 0,042 ммоль) и карбоната калия (58,0 мг, 0,416 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали на целите и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением гас-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид в виде смеси спиртовых региоизомеров ~ 2: 1 с преобладанием 5-гидрокси-продукта. ЖХ-МС: $R_t=1,10$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,0.

Пример 47а: (соответствует пику 1)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение гас-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 47) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 30×250 мм IC при 30°C

Подвижная фаза: 70% CO_2 /30% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

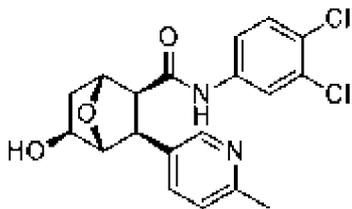
Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=3,59 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,10$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,55-8,52 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,44 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,12-4,96 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,53 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,15 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H).

Приведенные ниже примеры 48-62 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 47, с использованием метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-гидрокси-7-

оксабицикло[2.2.1]гепта-2-ен-2- карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1e**) и различных анилинов на Стадии А и различных бороновых сложных эфиров/кислот на Стадии С.

Пример 48: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



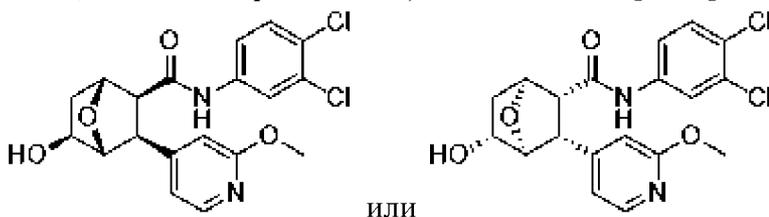
ЖХ-МС: Rt=1,20 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,32 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,95 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 4,98-4,86 (m, 1H), 4,82 (d, J=5,5, 1,2 Гц, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,00 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 49: гас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: Rt=1,32 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 409,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=5,4, 1,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,01 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 49а и 49b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение гас-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 49) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IF при 30°C

Подвижная фаза: 65% CO₂ /35% MeOH+0,5% изопропиламина

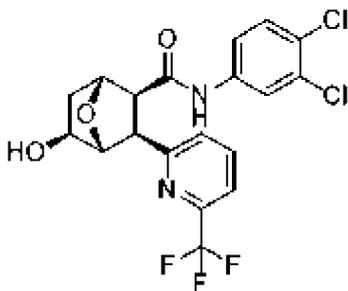
Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,10 мин. ЖХ-МС: Rt=1,23 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 409,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,01 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H).

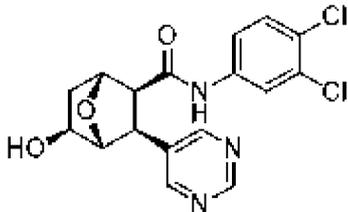
Пик 2: SFC Время удерживания=2,81 мин. ЖХ-МС: Rt=1,23 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 409,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,01 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H).

Пример 50: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,57 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 447,0. Смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 51: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



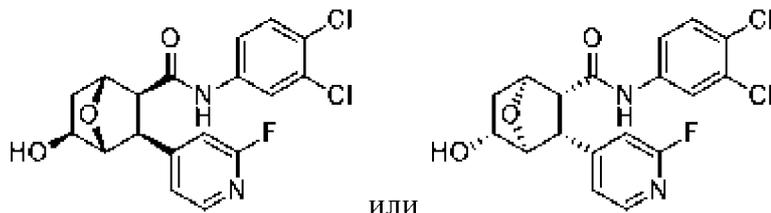
ЖХ-МС: Rt=1,26 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 380,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,40 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,38 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,05 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 52: рас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиримидин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: Rt=1,39 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 397,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,41 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,07 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 52a и 52b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение гас-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 52) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IF при 30°C

Подвижная фаза: 95-50% CO₂/5-50% MeOH+0,5% изопропиламина за 5 минут

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин

Пик 1: SFC Время удерживания=3,15 мин. ЖХ-МС: Rt=1,30 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 397,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,41 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,07 (d, J=9,9 Гц, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H).

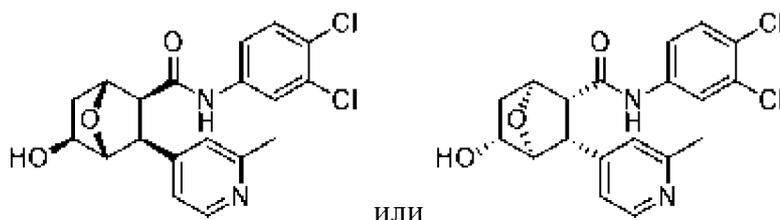
Пик 2: SFC Время удерживания=4,12 мин. ЖХ-МС: Rt=1,30 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 397,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,95 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,41 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,07 (d, J=9,9 Гц, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H).

Пример 53: гас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: Rt=1,18 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,0. ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 53a и 53b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлофенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 53) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IC при 30°C

Подвижная фаза: 80% CO₂ /20% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=2,14 мин. ЖХ-МС: Rt=1,10 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,11 (dd, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,98 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,25 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,02 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H).

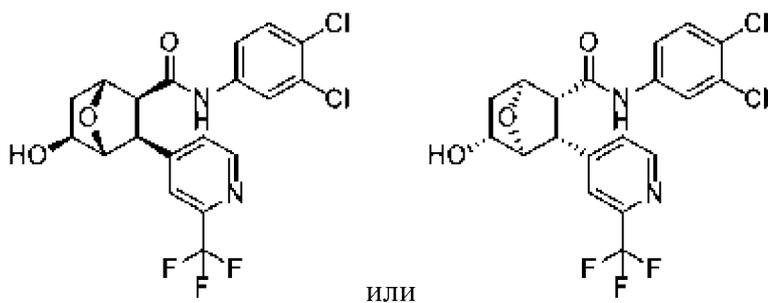
Пик 2: SFC Время удерживания=2,79 мин. ЖХ-МС: Rt=1,10 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,11 (dd, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,98 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,25 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,02 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H).

Пример 54: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: Rt=1,48 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 447,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,96 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,49 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,10 (d, J=9,9 Гц, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,52-1,46 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 54a и 54b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение рас-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 54) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм AD при 30°C

Подвижная фаза: 80% CO₂ /20% MeOH+0,5% изопропиламина

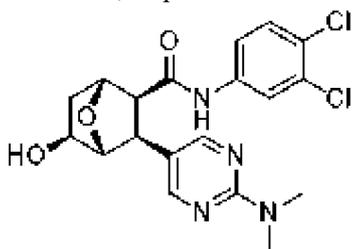
Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=0,80 мин. ЖХ-МС: Rt=1,42 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 447,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, J=5,1, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,96 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,49 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,10 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H).

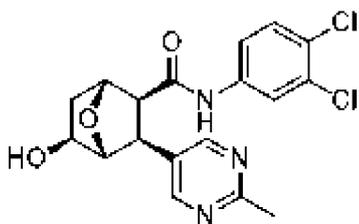
Пик 2: SFC Время удерживания=1,28 мин. ЖХ-МС: Rt=1,42 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 447,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, J=5,1, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,96 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,49 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,10 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H).

Пример 55: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



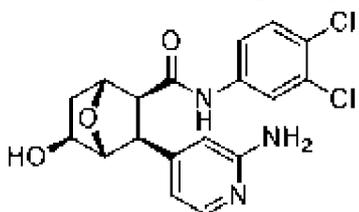
ЖХ-МС: Rt=1,28 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 423,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,16 (d, J=9,5 Гц, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,91 (d, J=9,5 Гц, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 56: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



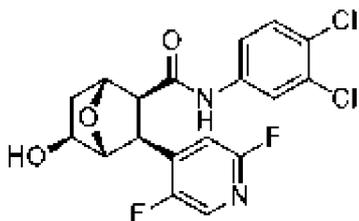
ЖХ-МС: Rt=1,20 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,41 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,01 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 57: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2- карбоксамид



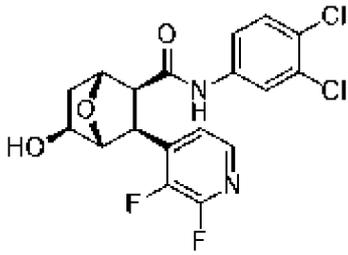
ЖХ-МС: Rt=1,10 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,73 (s, 1H), 7,61 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,21 (d, J=9,9 Гц, 1H), 3,04 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 58: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2,5-дифторпиридин-4-ил) -5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



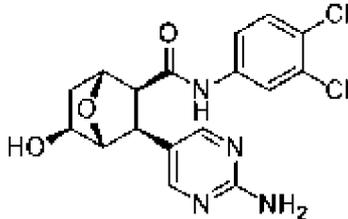
ЖХ-МС: Rt=1,38 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 415,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,63 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,11 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,52-1,46 (m, 1H). ~2:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 59: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2,3-дифторпиридин-4-ил) -5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



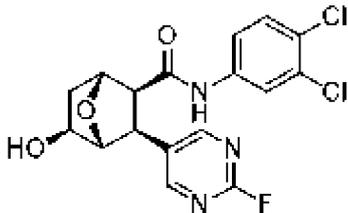
ЖХ-МС: Rt=1,40 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 415,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,84 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,34 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,70 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,12 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 1H). ~2:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 60: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2- карбоксамид



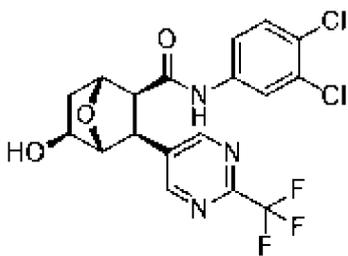
ЖХ-МС: Rt=1,11 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,0. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,13 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,91 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 61: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиримидин-5-ил) -5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



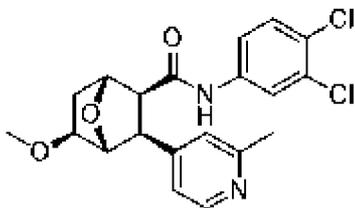
ЖХ-МС: Rt=1,33 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 398,0. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,5 Гц, 2H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,03 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,05 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,52-1,46 (m, 1H). ~2:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 62: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



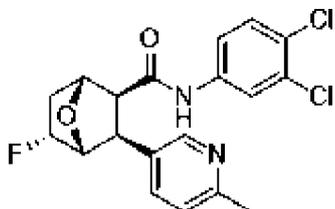
ЖХ-МС: $R_t=1,03$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 448,1. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,38 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,53 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,11 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 63: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-метокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Описанный Пример 63 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 47, используя метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-метокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-метокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат (промежуточное соединение **1f**) и 3,4-дихлоранилин на Стадии А и (2-метилпиридин-4-ил)бороновую кислоту на Стадии С. ЖХ-МС: $R_t=1,23$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 407,0. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,11 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,06 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 1H). ~4:1 смесь метоксирегиоизомеров.

Пример 64: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

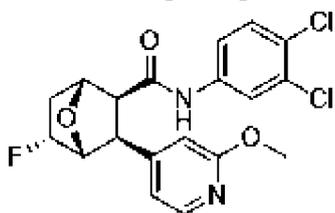


Указанное в заголовке соединение получали из (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (промежуточное соединение **4a**, Пример 48) с использованием стадии А на Схеме 4.

Стадия А: К перемешиваемому раствору (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (25 мг,

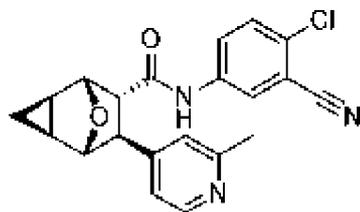
0,064 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре добавляли Xtalfluor-E (36 мг, 0,16 ммоль) и Et₃N·3HF (0,031 мл, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Неочищенное соединение трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид в виде неизвестной смеси фторированных региоизомеров. ЖХ-МС: Rt=1,38 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 395,0.

Пример 65: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Пример 65 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для примера 64, с использованием (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (промежуточное соединение **4a**, Пример 49) на стадии А. ЖХ-МС: Rt=1,53 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 411,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,77 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=5,5, 1,5 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,64 (d, J=72,4 Гц, 1H), 4,85-4,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H). ~4:1 смесь фторированных региостереомеров.

Пример 66: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-хлор-3-цианофенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилата (промежуточное соединение **1d**), используя Стадии А-С и Стадию D на Схеме 2.

Стадия А. К перемешиваемому раствору метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилата (**1d**, 4,70 г, 19,2 ммоль) в ТГФ (25 мл) и воде (6 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (4,40 мл) и порциями вносили Zn (5,00 г, 77,0 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали до достижения комнатной

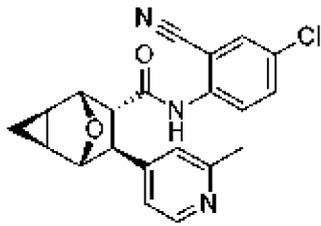
температуры в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия до pH ~7. Соединение экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали и остаток сушили под вакуумом. Сырое соединение (1S,2S,4R,5R)-метил 8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: Rt=1,16 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 167,1.

Стадия В. Смесь (1S,2S,4R,5R)-метил-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилата (800 мг, 4,81 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,27 г, 5,78 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (300 мг, 0,481 ммоль), димера хлор-(1,5-циклооктадиен)родия(I) (119 мг, 0,241 моль) и карбоната калия (332 мг, 2,41 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Соединение очищали с помощью FCC, получая (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-метил-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксилата (*цис*) и (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-метил-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксилата (*транс*). *цис* ЖХ-МС: Rt=0,88 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 260,1. *транс* ЖХ-МС: Rt=0,96 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 260,1.

Стадия С. К перемешиваемому раствору (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-метил-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксилата (75,0 мг, 0,289 ммоль) и 5-амино-2-хлорбензонитрил (44,0 мг, 0,289 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0°C и добавляли LiHMDS (1 М, 0,434 мл, 0,434 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли LiHMDS (1 М, 0,434 мл, 0,434 ммоль) и реакцию продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли целит и растворитель концентрировали. Сырое соединение очищали с помощью FCC, получая указанное в заголовке соединение (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-хлор-3-цианофенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид. Способ В ЖХ-МС: Rt=1,11 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 380,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,76 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,51 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,09 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H), 0,43-0,39 (m, 1H), 0,21-0,15 (m, 1H).

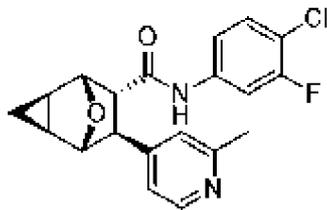
Примеры 67-76, описанные ниже, синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 66, с использованием метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилата (промежуточное соединение **1d**) и различные сложные бороновые эфиры/бороновые кислоты на Стадии В и различные анилины на Стадии D.

Пример 67: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-хлор-2-цианофенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



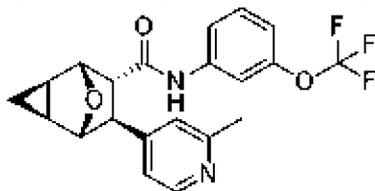
Способ В ЖХ-МС: $R_t=1,04$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 380,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J=5,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,50 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,14 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,33-1,27 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 1H), 0,21-0,17 (m, 1H).

Пример 68: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-хлор-3-фторфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



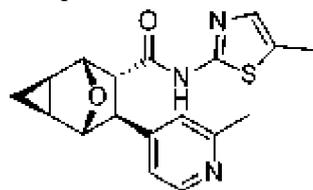
Способ С ЖХ-МС: $R_t=1,47$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 373,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=12,0, 2,3$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,76 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,54 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,09 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,43-0,39 (m, 1H), 0,21-0,15 (m, 1H).

Пример 69: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=1,47$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 405,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 4,76 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,51 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,09 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,19-1,13 (m, 1H), 0,43-0,37 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

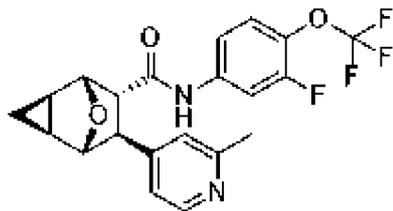
Пример 70: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-метилтриазол-2-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=1,20$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 342,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6)

δ 12,12 (s, 1H), 8,55 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,87 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,21 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,09-1,03 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 1H), 0,23-0,17 (m, 1H).

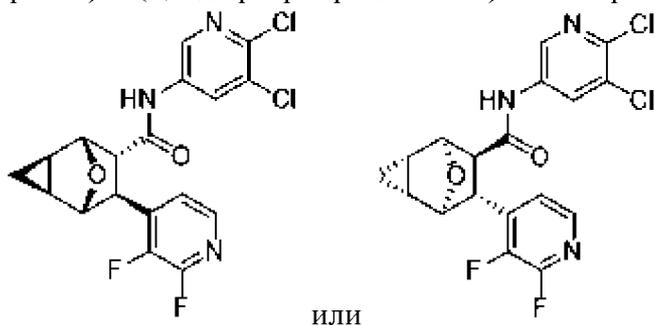
Пример 71: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=1,50$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 423,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,41 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,11 (t, $J=4,3$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

Примеры 72 и 73 (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(5,6-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение рас-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IA при 30°C

Подвижная фаза: 85% CO₂ /15% MeOH+0,5% изопропиламина

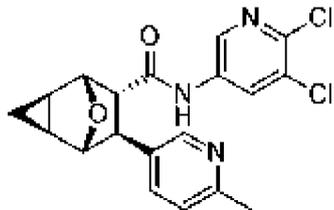
Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=2,61 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,69$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 412,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J=5,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,37 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,95 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,24-0,16 (m, 1H).

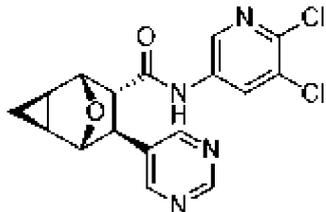
Пик 2: SFC Время удерживания=3,23 мин. ЖХ-МС: Rt=1,69 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 412,0. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=5,2, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,81 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,95 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,24-0,16 (m, 1H).

Пример 74: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



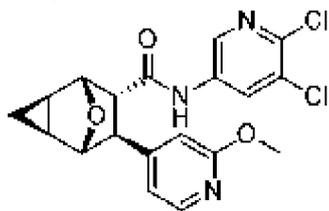
ЖХ-МС: Rt=1,28 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 390,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,77 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,54 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,10 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,24-1,17 (m, 1H), 0,44-0,39 (m, 1H), 0,21-0,15 (m, 1H).

Пример 75: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,43 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 377,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,83 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,62 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,22 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 0,44-0,40 (m, 1H), 0,22-0,17 (m, 1H).

Пример 76: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



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

Пример 77: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали из метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1e**) с использованием Стадий А-В и Стадии D на Схеме 2.

Стадия А. Раствор метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (**1e**, 1,40 г, 5,62 ммоль) и AcOH (1,61 мл, 28,1 ммоль) в 1:1 ТГФ:вода (15 мл) обрабатывали порошком Zn (735 мг, 11,2 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и соляным раствором. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc, и объединенные слои EtOAc сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный сырой (1R,4S,5S)-метил-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и (1S,4S,6R)-метил-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат использовали непосредственно с следующей стадией без дополнительной очистки. ЖХ-МС: Rt=0,29 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 171,1.

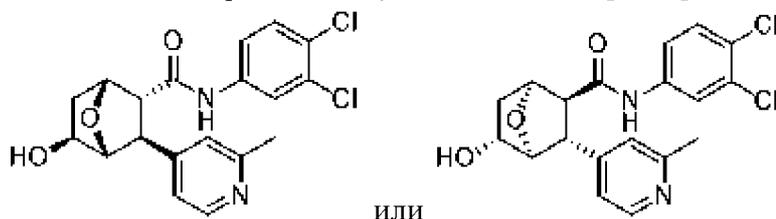
Стадия В. Раствор неочищенных (1R,4S,5S)-метил-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата и (1S,4S,6R)-метил-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (250 мг, 1,469 ммоль) со Стадии А, 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (386 мг, 1,763 ммоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафталина (91 мг, 0,147 ммоль), димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (36,2 мг, 0,073 ммоль) и карбоната калия (101 мг, 0,735 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) в соотношении 4:1 нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 1 ч. Реакцию повторяли в одном и том же масштабе в общей сложности четыре раза в идентичных условиях. Реакционные смеси объединяли и концентрировали на целите и очищали с помощью FCC, получая (1R,2S,3S,4R,5S)-метил-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат и (1S,2S,3S,4S,6R)-метил-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат в виде смеси спиртовых региоизомеров (*цис*) и (1R,2R,3S,4R,5S)-метил-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат и (1S,2R,3S,4S,6R)-метил-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат в виде смеси спиртовых региоизомеров (*транс*). *цис* : ЖХ-МС: Rt=0,29 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 264,2. *транс*: ЖХ-МС: Rt=0,33 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 264,2.

Стадия С. Раствор (1R,2R,3S,4R,5S)-метил-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата и (1S,2R,3S,4S,6R)-метил-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (338 мг, 1,284 ммоль) и 3,4-дихлоранилина (416 мг, 2,57 ммоль) в ТГФ (объем: 16 мл) при к.т. обрабатывали LiHMDS (5,14 мл, 5,14 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь

концентрировали на целите и очищали с помощью FCC, получая гас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид в виде смеси ~ 8:1 спиртовых региоизомеров с преобладанием 5-гидрокси-продукта. ЖХ-МС: Rt=1,20 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H).

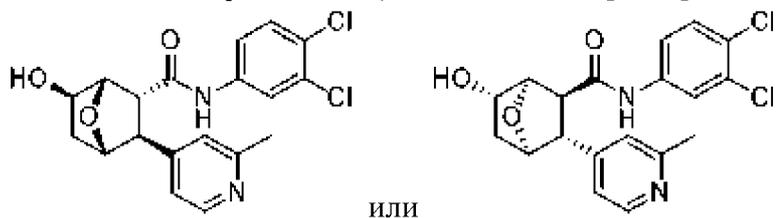
Примеры 77a и 77c (соответствующие пику 1 и пику 3a)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Примеры 77b и 77d (соответствующие пику 2 и пику 3b)

(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1R,2S,3R,4R,6S)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение гас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид в виде смеси ~ 8:1 спиртовых региоизомеров (Пример 77) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм AD-H при 30°C

Подвижная фаза: 80% CO₂ /20% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=2,14 мин. ЖХ-МС: Rt=1,16 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H),

3,19-3,14 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=3,56 мин. ЖХ-МС: Rt=1,16 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,33 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H).

Пик 3: Время удерживания SFC=4,22 мин. Третий элюированный пик, выделенный с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии, концентрировали и повторно очищали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, чтобы получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм AS-H при 30°C

Подвижная фаза: 85% CO₂ /15% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

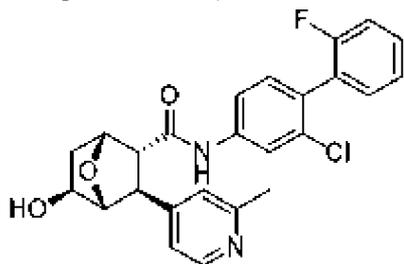
Расход: 2 мл/мин.

Пик 3a: SFC Время удерживания=1,44 мин. ЖХ-МС: Rt=1,16 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H).

Пик 3b: SFC Время удерживания=2,04 мин. ЖХ-МС: Rt=1,16 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,33 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H).

Приведенные ниже примеры 78-91 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 77, с использованием метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1e**) и различных бороновых кислот/сложных эфиров на Стадии В и различных анилинов/аминов на Стадии D.

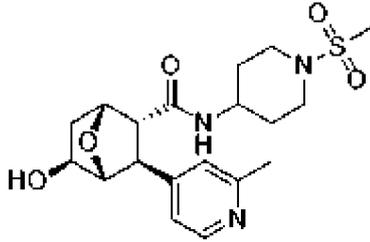
Пример 78: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(2-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,89 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 453,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆)

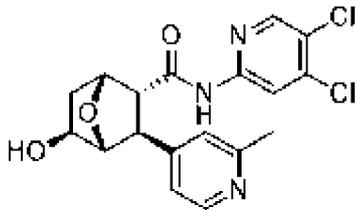
δ 10,31 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, $J=5,2, 1,6$ Гц, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 1H). ~3:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 79: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



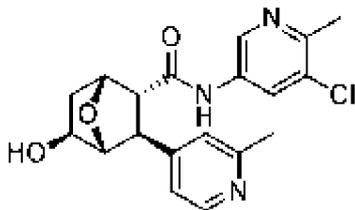
ЖХ-МС: $R_t=0,20$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 410,2. Смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 80: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(4,5-дихлорпиридин-2-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



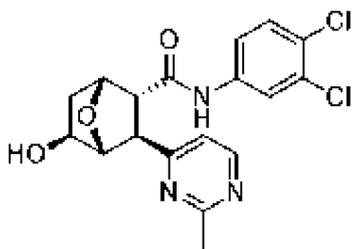
ЖХ-МС: $R_t=0,73$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,1. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (dd, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H). ~5:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 81: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=0,57$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 374,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,45 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,34 (dd, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 5,00-4,96 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H). ~5:1 смесь спиртовых региоизомеров.

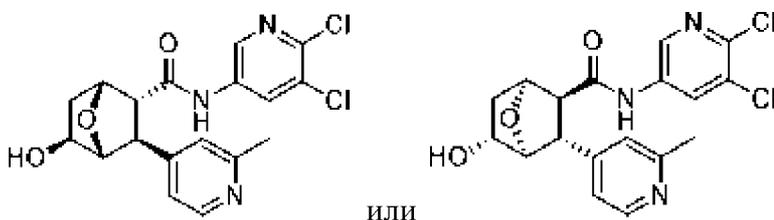
Пример 82: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=0,83$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,1. Смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 83 и 84 (соответствующие пику 1 и пику 2А)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид в виде смеси спиртовых региоизомеров проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IA при 30°C

Подвижная фаза: 80% CO₂ /20% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,96 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,05$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (dd, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H).

Пик 2: Второй элюированный пик, выделенный с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии с временем удерживания=3,03 мин, концентрировали и повторно очищали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, чтобы получить соединение, указанное ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм AD-H при 30°C

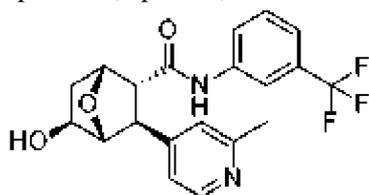
Подвижная фаза: 80% CO₂ /20% ПА+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

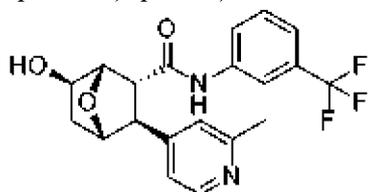
Пик 2А: Первый элюированный пик. SFC Время удерживания=2,18 мин. ЖХ-МС: Rt=1,05 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 394,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (dd, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,02-4,98 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H).

Пример 85: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил) фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



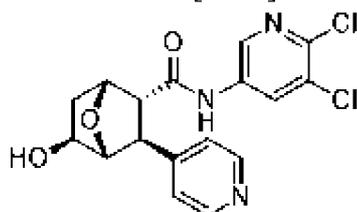
ЖХ-МС: Rt=1,13 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,34 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 86: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил) фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,12 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,34 (dd, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,07 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

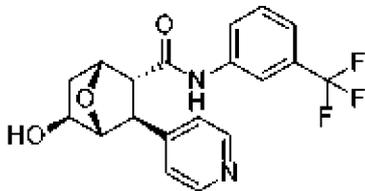
Пример 87: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,84 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 380,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,50-8,46 (m, 2H), 8,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m,

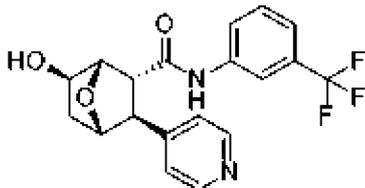
2H), 5,04-4,99 (m, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 1H). ~5:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 88: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,11 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 379,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,49-8,46 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 89: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



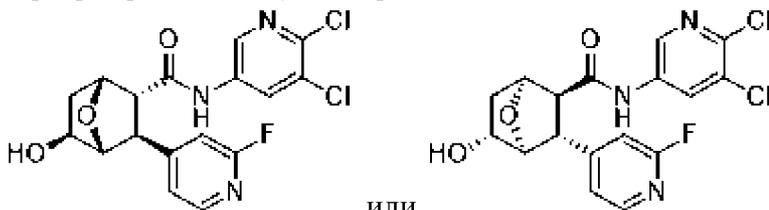
ЖХ-МС: Rt=1,08 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 379,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 90: rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: Rt=1,30 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 398,1. Смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 90a и 90b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



или

Хиральное разделение rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-

фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида (Пример 90) в виде смеси спиртовых региоизомеров проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IF при 30°C

Подвижная фаза: 70% CO₂ /30% MeOH+0,5% изопропиламина

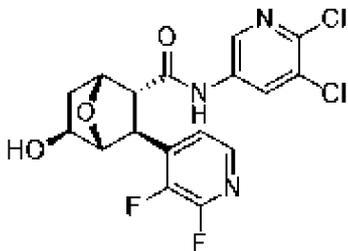
Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,29 мин. ЖХ-МС: Rt=1,30 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 398,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=1,95 мин. ЖХ-МС: Rt=1,30 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 398,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 1H).

Пример 91: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



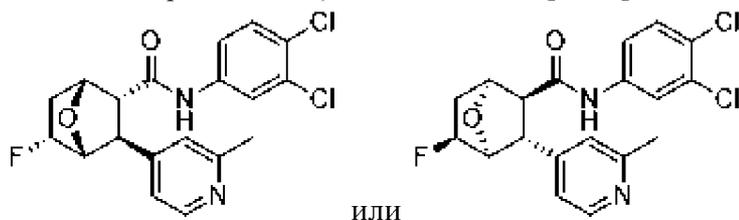
ЖХ-МС: Rt=1,35 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 416,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H). ~5:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Приведенные ниже примеры 92-102 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 77, с использованием метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1g**) и различных бороновых кислот/сложных эфиров на Стадии В и различных анилинов на Стадии D.

Примеры 92 и 94 (соответствующие пику 1 и пику 3)

(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-

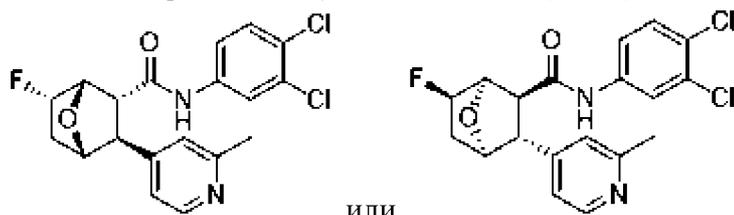
фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



или

Примеры 93 и 95 (соответствующие пику 2 и пику 4)

(1S,2R,3S,4S,6S)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1R,2S,3R,4R,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



или

Хиральное разделение *rac*-(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид в виде смеси фторированных региоизомеров проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IF при 30°C

Подвижная фаза: 95-50% CO₂/5-50% MeOH+0,5% изопропиламина за 5 минут

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

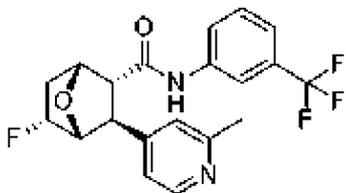
Пик 1: SFC Время удерживания=2,45 мин. ЖХ-МС: Rt=1,35 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 395,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=2,3, 0,6 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,24-5,02 (m, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=2,75 мин. ЖХ-МС: Rt=1,35 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 395,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,36 (dd, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,12-4,97 (m, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41-2,29 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H).

Пик 3: SFC Время удерживания=2,85 мин. ЖХ-МС: Rt=1,35 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 395,1. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=2,3, 0,6 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 0H), 7,10 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,24-5,02 (m, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H).

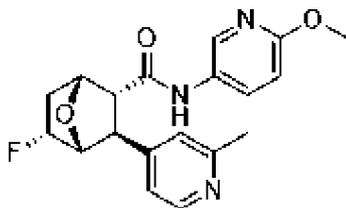
Пик 4: SFC Время удерживания=3,12 мин. ЖХ-МС: Rt=1,35 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,1. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,36 (dd, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,12-4,97 (m, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41-2,29 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H).

Пример 96: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил) фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



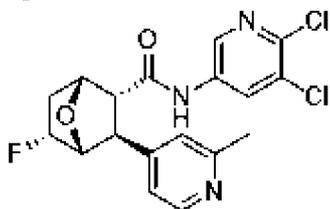
ЖХ-МС: Rt=1,29 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,37 (dd, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,55 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,25-5,03 (m, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 97: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



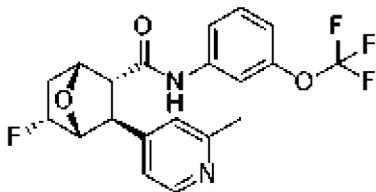
ЖХ-МС: Rt=0,92 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 358,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (dd, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 5,24-5,04 (m, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 98: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



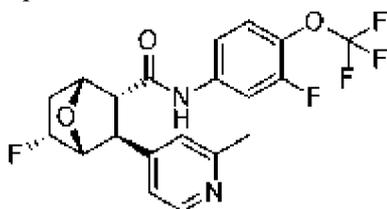
ЖХ-МС: Rt=1,21 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 396,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,09 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,26-5,05 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24-2,11 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 99: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметокси)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



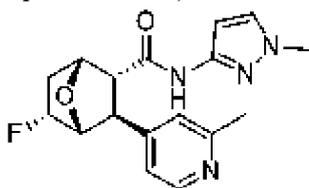
ЖХ-МС: Rt=1,30 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 411,2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,38 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,10 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 5,26-5,04 (m, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 100: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-N-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



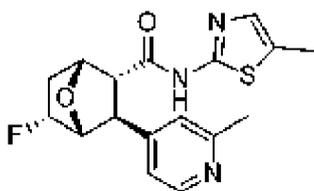
ЖХ-МС: Rt=1,36 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 429,2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,37 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=12,9, 2,5 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,25-5,04 (m, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 101: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,43 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 331,3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,36 (dd, J=5,1, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 6,46 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,22-5,01 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

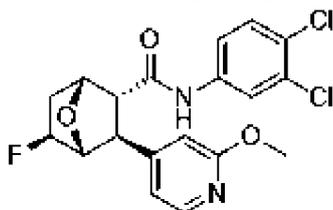
Пример 102: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-метилтиазол-2-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,04 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 348,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,37 (dd, J=5,1, 0,7 Гц, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,08 (dd, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 5,25-5,04 (m, 1H), 5,02-4,97 (m, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H). ~8:1 смесь фторированных региоизомеров.

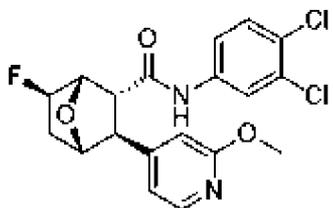
Приведенные ниже примеры 103-116 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 77, с использованием метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2-ен-2-карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-фтор-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1j**) и различных бороновых кислот/сложных эфиров на Стадии В и различных анилинов на Стадии D.

Пример 103: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



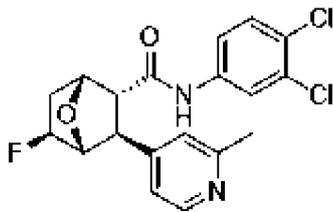
ЖХ-МС: Rt=1,54 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 411,2. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,10 (dd, J=5,3, 0,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=5,4, 1,5 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,16-5,01 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,67 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 104: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



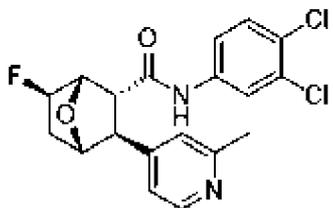
ЖХ-МС: Rt=1,55 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 411,1. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,07 (dd, J=5,4, 0,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=5,3, 1,5 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=1,5, 0,7 Гц, 1H), 5,11-4,92 (m, 2H), 4,67-4,59 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 1,84-1,65 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 105: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



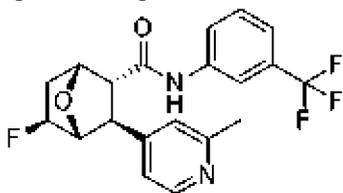
ЖХ-МС: $R_t=1,31$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,56 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,13-4,93 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 106: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



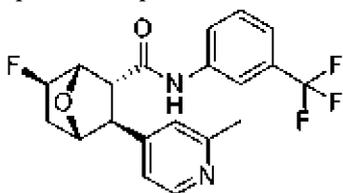
ЖХ-МС: $R_t=1,31$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,10 (dd, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 5,23-5,03 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 107: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил) фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



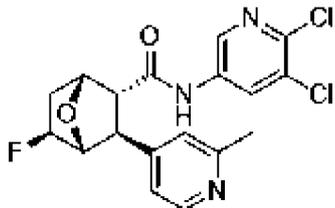
ЖХ-МС: $R_t=1,29$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,72 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (dd, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 5,13-4,95 (m, 2H), 4,70-4,63 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 108: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил) фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



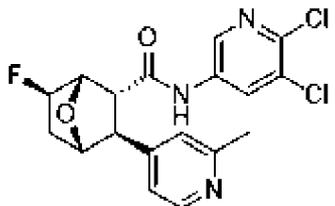
ЖХ-МС: Rt=1,29 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (dd, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 5,24-5,03 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 109: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



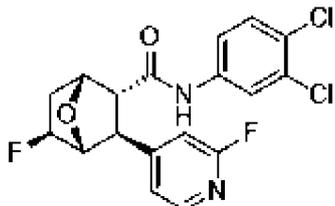
ЖХ-МС: Rt=1,22 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 396,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,40 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,28 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 7,07 (dd, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 5,13-4,94 (m, 2H), 4,69-4,62 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 110: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,22 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 396,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 5,24-5,04 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

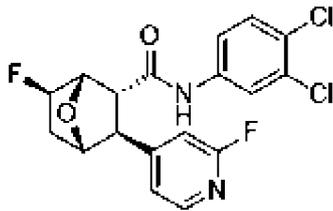
Пример 111: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,59 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 399,1. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,13 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,13-4,95 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 1H).

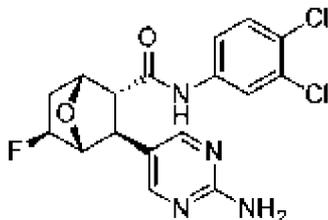
>20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 112: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



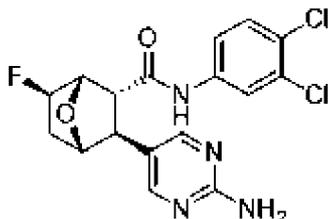
ЖХ-МС: Rt=1,59 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 399,1. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (dd, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,25-5,04 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H). ~5:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 113: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2- карбоксамид



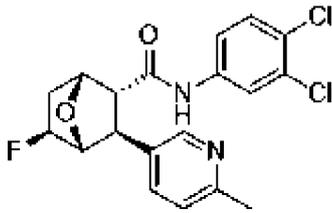
ЖХ-МС: Rt=1,33 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 397,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,10-4,92 (m, 2H), 4,56-4,51 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 114: (1S,2R,3S,4S,6R)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2- карбоксамид



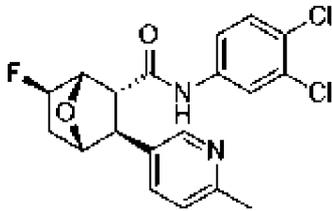
ЖХ-МС: Rt=1,33 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 397,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,87 (dd, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,20-5,01 (m, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H). ~5:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 115: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



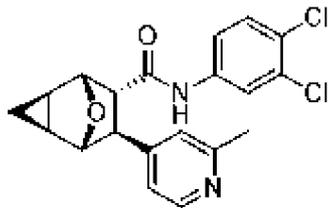
ЖХ-МС: $R_t=1,32$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,86 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=8,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,14-4,93 (m, 2H), 4,61-4,55 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,44-2,33 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 116: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=1,32$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2. 1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=8,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,21-5,01 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H). >20:1 смесь фторированных региоизомеров.

Пример 117: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилата (промежуточное соединение **1d**), используя стадии А-С на Схеме 3.

Стадия А. К перемешиваемому раствору 3,4-дихлоранилина (568 мг, 3,51 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли триметилалюминий в толуоле (2 М, 3,9 мл, 7,79 ммоль). Через 10 минут ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли **1d** (955 мг, 3,90 ммоль, растворенный в 2 мл толуола) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакцию охлаждали до 0°C и гасили раствором насыщенного водного NH_4Cl и метанола. Суспензию отфильтровывали и твердое вещество промывали, используя EtOAc.

Органический слой отделяли и промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя ДХМ и EtOAc, получая (1S,2S,4R,5R)-7-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,63 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 373,9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,02-0,98 (m, 1H).

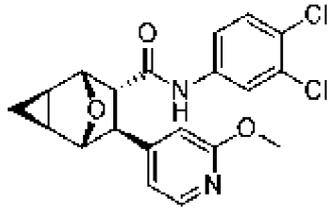
Стадия В. К перемешиваемому раствору (1S,2S,4R,5R)-7-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамида (525 мг, 1,40 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (2,5 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0,321 мл) и порциями вносили порошок Zn (366 мг, 5,60 ммоль). Реакционную суспензию перемешивали до достижения комнатной температуры в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия до pH ~7. Соединение экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексаны:EtOAc) с получением (1S,2S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамида. ЖХ-МС: Rt=1,54 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 296,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,89 (d, J=1,7 Гц, 1H), 1,42-1,36 (m, 3H), 0,96-0,90 (m, 1H).

Стадия С. Смесь (1S, 2S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксамида (150 мг, 0,507 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (133 мг, 0,608 ммоль), 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафталина (32 мг, 0,051 ммоль), димера хлор-(1,5-циклооктадиен)родия(I) (12 мг, 0,025 ммоль) и карбоната калия (35,0 мг, 0,253 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Сырую реакционную смесь пропускали через целит и растворитель упаривали досуха. Сырое соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамида (*цис*) и (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамида (пример 117). Способ В ЖХ-МС: Rt=1,33 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 389,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,05 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 4,75 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,50 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,07 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,43-0,39 (m, 1H), 0,21-0,15 (m, 1H).

Примеры 118-137, описанные ниже, синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 117, используя метил-(1S,2S,4R,5R)-7-бром-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]окт-6-ен-6-карбоксилат (промежуточное соединение **1d**) и различные анилины на Стадии А и различные сложные бороновые эфиры/бороновые

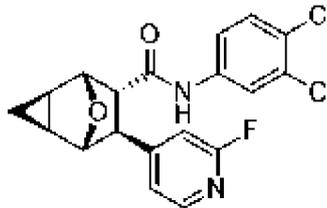
кислоты на Стадии С.

Пример 118: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



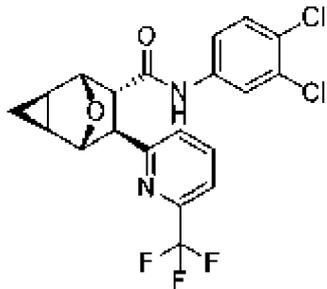
Способ В ЖХ-МС: Rt=1,59 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 405,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 6,47-6,45 (m, 1H), 4,75 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,07 (t, J=4,9 Гц, 1H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,19-1,13 (m, 1H), 0,42-0,39 (m, 1H), 0,20-0,15 (m, 1H).

Пример 119: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-фторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Способ В ЖХ-МС: Rt=1,71 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (dt, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,79 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,65 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,12 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,20-1,16 (m, 1H), 0,43-0,40 (m, 1H), 0,19-0,17 (m, 1H).

Пример 120: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



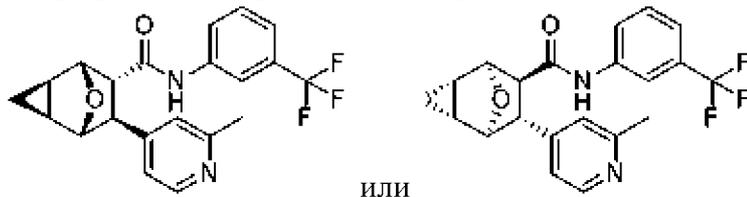
Способ В ЖХ-МС: Rt=1,84 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 443,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,06 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,77 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,87 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,68 (t, J=4,9 Гц, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,19 - 1,14 (m, 1H), 0,42-0,40 (m, 1H), 0,21-0,16 (m, 1H).

Пример 121: гас-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид

Способ В ЖХ-МС: $R_t=1,30$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 389,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,10 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 1H), 0,21-0,15 (m, 1H).

Примеры 121a и 121b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение рас-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид (Пример 121) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IB при 30°C

Подвижная фаза: 90% CO₂ /10% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,28 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,43$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 389,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J=5,1, 1,4$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,10 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=1,66 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,43$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 389,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J=5,1, 1,4$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,10 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 1H).

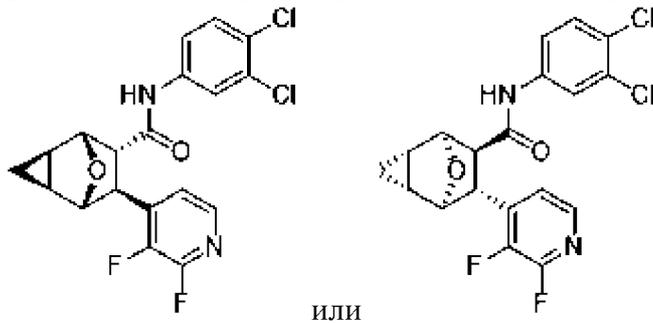
Пример 122: рас-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид

Способ В ЖХ-МС: $R_t=1,73$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 411,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,01 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,51 (s, 1H),

3,94 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,12 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,44-0,40 (m, 1H), 0,22-0,17 (m, 1H).

Примеры 122a и 122b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение гас-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид (Пример 122) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IB при 30°C

Подвижная фаза: 85% CO₂ /15% MeOH+0,5% изопропиламина

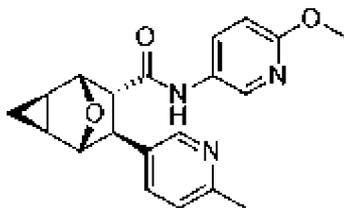
Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,86 мин. Способ D ЖХ-МС: Rt=1,79 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 411,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,79 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,94 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,12 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,22-0,17 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=2,43 мин. ЖХ-МС: Rt=1,79 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 410,8. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,79 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,94 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,12 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,22-0,17 (m, 1H).

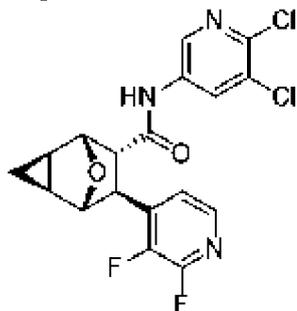
Пример 123: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,03 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 352,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

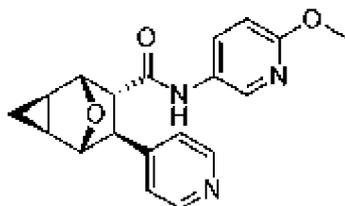
δ 9,97 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,31 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=8,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=8,9, 0,5$ Гц, 1H), 4,74 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,05 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33-1,27 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 1H), 0,44-0,39 (m, 1H), 0,21-0,15 (m, 1H).

Пример 124: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Способ С ЖХ-МС: $R_t=1,49$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 411,8. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,94 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,17 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,23-0,18 (m, 1H).

Пример 125: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



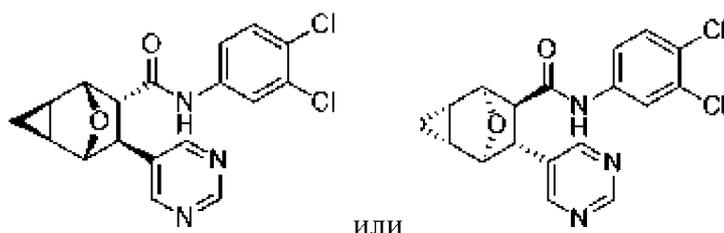
ЖХ-МС: $R_t=1,01$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 338,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,48 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,87 (dd, $J=8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,82-6,77 (m, 1H), 4,76 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,08 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,44-0,39 (m, 1H), 0,21-0,15 (m, 1H).

Пример 126: гас-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид

Способ В ЖХ-МС: $R_t=1,46$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 376,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,02 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,17 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,22-0,17 (m, 1H).

Примеры 126а и 126б (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид или (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



Хиральное разделение *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-*N*-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид (Пример 126) проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IB при 30°C

Подвижная фаза: 85% CO₂ /15% MeOH+0,5% изопропиламина

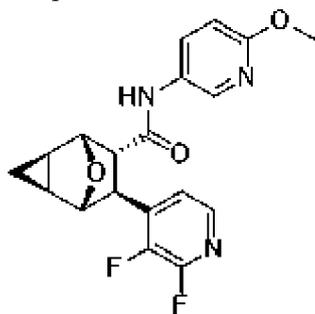
Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,88 мин. Способ В ЖХ-МС: Rt=1,44 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 375,8. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,82 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,18 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 1H), 0,44-0,39 (m, 1H), 0,23-0,17 (m, 1H).

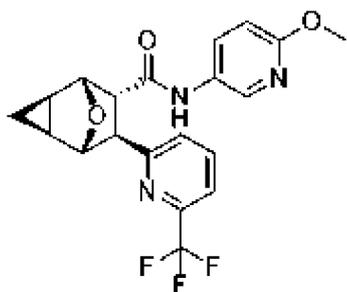
Пик 2: SFC Время удерживания=2,43 мин. Способ В ЖХ-МС: Rt=1,44 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 375,9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,82 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,18 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 1H), 0,44-0,39 (m, 1H), 0,23-0,17 (m, 1H).

Пример 127: (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-7-(2,3-дифторпиримидин-4-ил)-*N*-(6-метоксипиримидин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



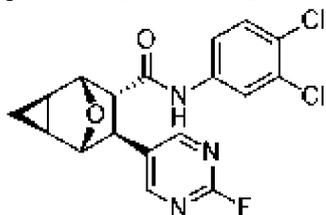
ЖХ-МС: Rt=1,44 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 374,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 8,00 (dd, J=5,0, 0,9 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,36 (t, J=4,9 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=8,9, 0,5 Гц, 1H), 4,78 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,94 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 1H), 0,23-0,17 (m, 1H).

Пример 128: (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-*N*-(6-метоксипиримидин-3-ил)-7-(6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



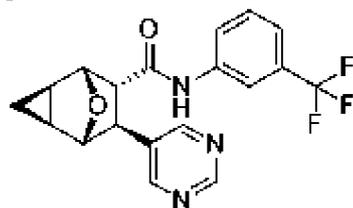
ЖХ-МС: $R_t=1,76$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 406,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,36 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,06 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=8,9$, 2,7 Гц, 1H), 7,76 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,87 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 1H), 0,44-0,39 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

Пример 129: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-фторпиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



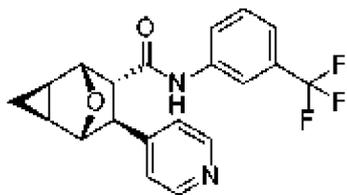
Способ В ЖХ-МС: $R_t=1,65$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 394,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,64 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 8,02 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,82 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,68 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,17 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,23-0,18 (m, 1H).

Пример 130: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(пиримидин-5-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



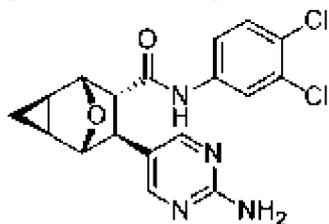
ЖХ-МС: $R_t=1,56$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 376,1. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,55 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,84 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,63 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,20 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,23-0,17 (m, 1H).

Пример 131: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



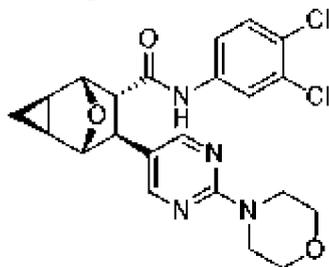
ЖХ-МС: Rt=1,40 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 375,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,8 Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,79 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,58 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,11 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H), 0,44-0,40 (m, 1H), 0,22-0,17 (m, 1H).

Пример 132: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-аминопиридин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



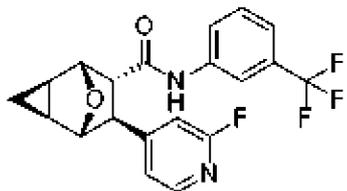
ЖХ-МС: Rt=1,46 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 391,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,73 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,34 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,03 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,17-1,11 (m, 1H), 0,41-0,36 (m, 1H), 0,18-0,13 (m, 1H).

Пример 133: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-морфолинопиридин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,72 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 461,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,75 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,64 (s, 8H), 3,41 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3,05 (t, J=4,8 Гц, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 1H), 0,43-0,38 (m, 1H), 0,20-0,14 (m, 1H).

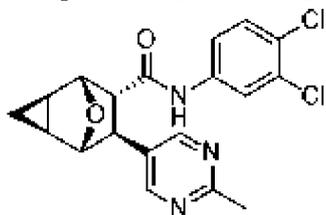
Пример 134: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-фторпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,73 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 393,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6)

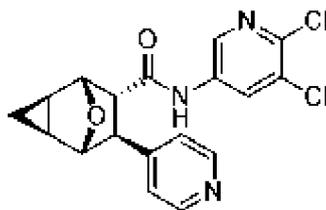
δ 10,32 (s, 1H), 8,16 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,81 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,67 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,14 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1H), 0,45-0,38 (m, 1H), 0,22-1,16 (m, 1H).

Пример 135: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



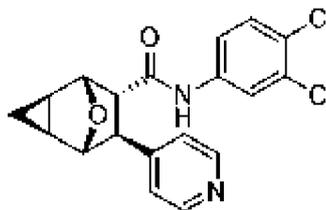
Способ В ЖХ-МС: $R_t=1,53$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 390,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,56 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3,13 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 1H), 0,22-0,16 (m, 1H).

Пример 136: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=1,28$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 376,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,67 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 8,50 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 1H), 0,24-0,17 (m, 1H).

Пример 137: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октан-6-карбоксамид

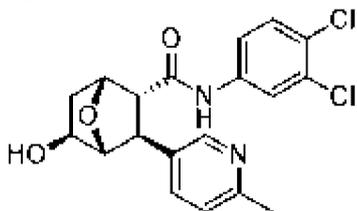


ЖХ-МС: $R_t=1,41$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 375,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,47 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 8,01 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,77 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,56 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,09 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,21-1,14 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 1H), 0,21-0,16 (m, 1H).

Приведенные ниже примеры 138-154 синтезировали в соответствии с протоколом,

описанным для Примера 117, с использованием метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2-ен-2- карбоксилата и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1e**) и различных анилинов на Стадии А и различных бороновых сложных эфиров/кислот на Стадии С.

Пример 138: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



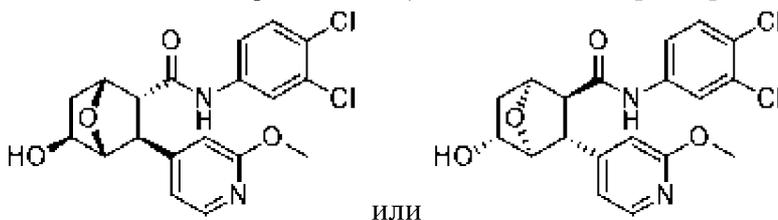
ЖХ-МС: Rt=1,17 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 393,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,31 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,96 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,20 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H). ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 139: гас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: Rt=1,46 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 409,0. ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 139a и 139b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Хиральное разделение гас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 139) в виде смеси ~ 4:1 спиртовых региоизомеров проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IB при 30°C

Подвижная фаза: 85% CO₂ /15% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

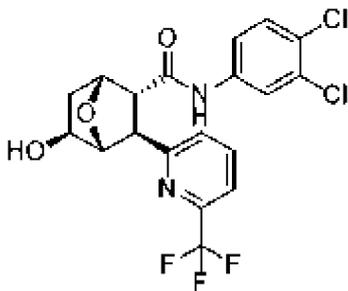
Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=2,40 мин. ЖХ-МС: Rt=1,38 мин; MS масса/заряд

$[M+H]^+$ 409,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,08 (dd, $J=5,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=5,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H).

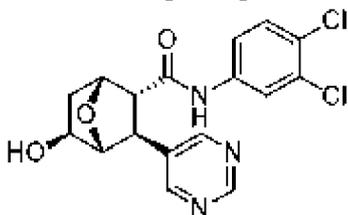
Пик 2: SFC Время удерживания=3,59 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,38$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 409,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,08 (dd, $J=5,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=5,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H).

Пример 140: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: $R_t=1,69$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 447,0. Смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 141: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



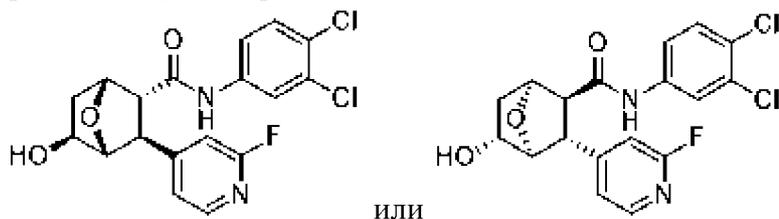
ЖХ-МС: $R_t=1,37$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 380,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,98 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,98-4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 1H). ~6:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 142: рас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

ЖХ-МС: $R_t=1,54$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 397,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,42 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H). ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 142а и 142b (соответствующие пику 1 и пику 2А)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



или

Хиральное разделение *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 142) в виде смеси ~ 4:1 спиртовых региоизомеров проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм AD-H при 30°C

Подвижная фаза: 75% CO₂/25% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=1,30 мин. ЖХ-МС: Rt=1,46 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 397,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,01 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H).

Пик 2: Второй элюированный пик, выделенный с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии с временем удерживания=4,22 мин, концентрировали и повторно очищали с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, чтобы получить соединение, указанное ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IC при 30°C

Подвижная фаза: 80% CO₂/20% MeOH+0,5% изопропиламина

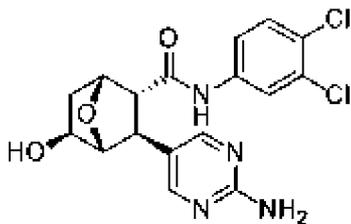
Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

Пик 2A: Первый элюированный пик. SFC Время удерживания=1,21 мин. ЖХ-МС: Rt=1,46 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 397,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,01 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H).

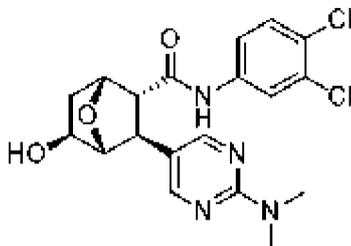
Пример 143: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-

гидрокси-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2- карбоксаимид



ЖХ-МС: Rt=1,27 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,0. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H). ~5:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 144: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксаимид



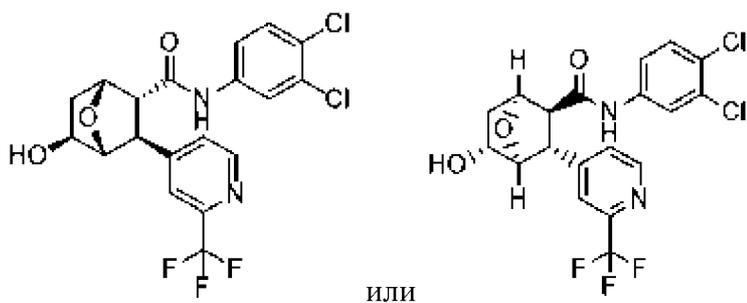
ЖХ-МС: Rt=1,39 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 423,0. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H). ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 145: гас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксаимид

ЖХ-МС: Rt=1,63 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 447,0. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 1H). ~5:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 145а и 145b (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксаимид или (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксаимид



Хиральное разделение гас-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 145) в виде смеси ~ 5:1 спиртовых региоизомеров проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм AD-H при 30°C

Подвижная фаза: 90% CO₂/10% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

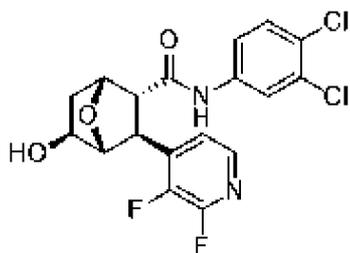
Расход: 2 мл/мин.

Пик 1: SFC Время удерживания=3,44 мин. ЖХ-МС: Rt=1,71 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 447,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 1H).

Пик 2: SFC Время удерживания=4,56 мин. ЖХ-МС: Rt=1,71 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 447,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,48-1,39 (m, 1H).

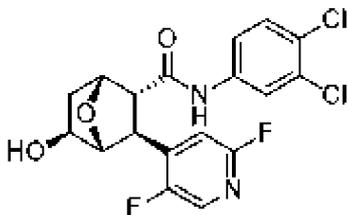
Пример 146: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2,3-дифторпиридин-4-ил) - 5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,58 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 415,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,01 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,38 (t, J=4,9 Гц, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H).

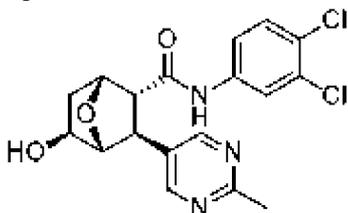
~5:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 147: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2,5-дифторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



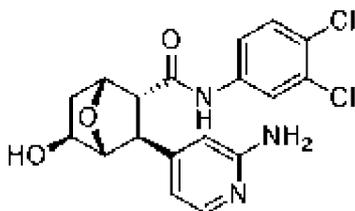
ЖХ-МС: Rt=1,57 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 415,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,18 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=4,7, 2,1 Гц, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H). ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 148: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



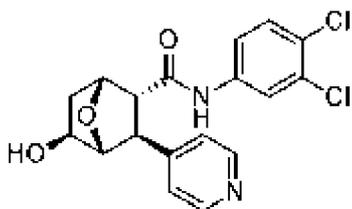
ЖХ-МС: Rt=1,37 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 394,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,97 (dd, J=2,6, 1,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,8, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (ddd, J=8,8, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 1H). ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 149: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2- карбоксамид



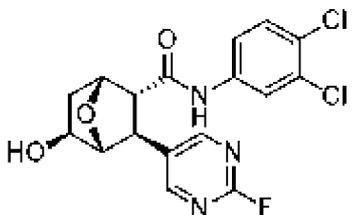
ЖХ-МС: Rt=1,29 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 394,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,80 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 6,37-6,30 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H). ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 150: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



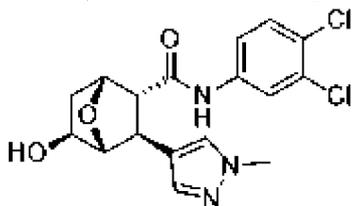
ЖХ-МС: Rt=1,25 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 379,0. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,50-8,47 (m, 2H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H). ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 151: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиримидин-5-ил) -5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



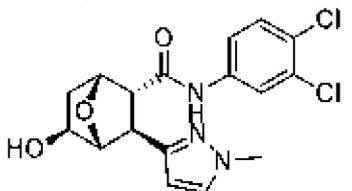
ЖХ-МС: Rt=1,44 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 398,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,7 Гц, 2H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H). ~2:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 152: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,95 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 382,1. Смесь спиртовых региоизомеров.

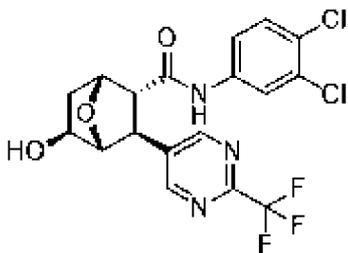
Пример 153: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,97 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 382,1. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,46 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,06 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,75 (s,

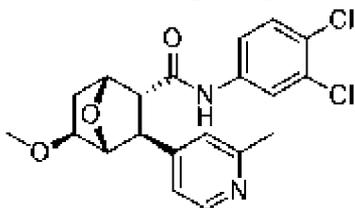
3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,38-1,32 (m, 1H). ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 154: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,13 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 448,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H). ~5:1 смесь спиртовых региоизомеров.

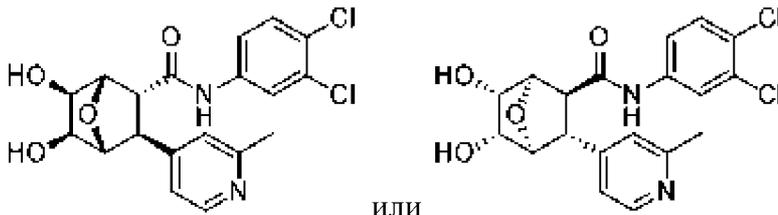
Пример 155: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-метокси-3-(2-метилпиримидин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Описанный ниже Пример 155 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 117, используя метил-(1R,4S,5S)-3-бром-5-метокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат и метил-(1S,4S,6R)-3-бром-6-метокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат (промежуточное соединение **1f**) и дихлоранилин на Стадии А и (2-метилпиримидин-4-ил)бороновую кислоту на Стадии С. ЖХ-МС: Rt=1,39 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 407,0. ~4:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Примеры 156 и 157 (соответствующие пику 1 и пику 2)

(1S,2R,3S,4R,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-фтор-3-(2-метилпиримидин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид или (1R,2S,3R,4S,6S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-фтор-3-(2-метилпиримидин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из метил-3-бром-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилата (промежуточное соединение **1c**),

используя стадии А-Е и стадию G на Схеме 5, с последующим разделением энантиомеров с помощью хиральной хроматографии.

Стадия А. К раствору метил-3-бром-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилата (10,0 г, 43,3 ммоль) в 1:1 ацетоне/воде (200 мл) добавляли NMO (5,85 г, 43,3 ммоль) при 0°C, а затем по каплям добавляли тетроксид осмия (0,220 г, 0,866 ммоль) в ацетоне (15 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь медленно нагревали до к.т. и затем перемешивали в течение ночи при к.т. Растворитель упаривали и полученный остаток экстрагировали, используя ДХМ (3x 100 мл). Объединенные ДХМ слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью FCC, получая метил-3-бром-5,6-дигидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилат (6,5 г, 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,01 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,75 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,18-3,91 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,03 (d, J=6,3 Гц, 1H).

Стадия В. К суспензии метил-3-бром-5,6-дигидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-карбоксилата (3,81 г, 14,4 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли (диметоксиметил)бензол (2,63 г, 17,3 ммоль) и pTsOH (137 мг, 0,719 ммоль). Полученную реакцию смесь нагревали при 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью FCC, получая метил-6-бром-2-фенил-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-эпоксibenзо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилат в виде 2:1 смеси диастереомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (m, 1H), 7,51-7,35 (m, 6,5H), 6,37 (s, 1H), 6,04 (s, 0,5H), 5,32 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,22 (d, J=1,2 Гц, 0,5H), 5,05 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,95 (d, J=1,2 Гц, 0,5H), 4,77-4,68 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,85 (s, 4,5H). 2:1 смесь диастереомеров:

Стадия С. К раствору 3,4-дихлоранилина (0,628 г, 3,87 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли 2,0 M Me₃Al в толуоле (2,10 мл, 4,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем при 0°C по каплям добавляли раствор метил-6-бром-2-фенил-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-эпоксibenзо[d][1,3]диоксол-5-карбоксилата (1,14 г, 3,23 ммоль) в толуоле (20 мл). Полученной реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl и разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc, и объединенные органические растворы промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью FCC, получая (3aS,4S,7S,7aS)-6-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-2-фенил-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-эпоксibenзо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (450 мг, 26%). ЖХ-МС: Rt=1,76 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 482,0.

Стадия D. К перемешиваемому раствору (3aS,4S,7S,7aS)-6-бром-N-(3,4-дихлорфенил)-2-фенил-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-эпоксibenзо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (650 мг, 1,307 ммоль) в ТГФ (40 мл) и воде (10 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0,299 мл, 5,23 ммоль), а затем порциями добавляли порошок цинка (342 мг, 5,23 ммоль). Реакционной суспензии давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и нейтрализовали насыщенным

водным бикарбонатом натрия до pH 7. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученную сырую смесь очищали ОФ ВЭЖХ, получая (3aS,4S,7R,7aR)-N-(3,4-дихлорфенил)-2-фенил-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-эпоксibenзо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид, который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС: Rt=1,62 и 1,66 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 404,1.

Стадия Е. В смесь (3aS,4S,7R,7aR)-N-(3,4-дихлорфенил)-2-фенил-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-эпоксibenзо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (180 мг, 0,445 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (117 мг, 0,534 ммоль), димера хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (11,0 мг, 0,022 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина (28 мг, 0,045 ммоль) и карбоната калия (30,8 мг, 0,223 ммоль) загружали 1,4-диоксан/H₂O (3:1) (16 мл) и продували азотом. Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, получая (4S,5R,6S,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-фенилгексагидро-4,7-эпоксibenзо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,43 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 497,2.

Стадия Г. К раствору (4S,5R,6S,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-фенилгексагидро-4,7-эпоксibenзо[d][1,3]диоксол-5-карбоксамид (133 мг, 0,267 ммоль) и 1,2,3,4,5-пентаметилбензола (119 мг, 0,802 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) по каплям добавляли 1,0 М ВCl₃ в ДХМ (1,34 мл, 1,34 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, а затем давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃ и водный слой экстрагировали, используя ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали с помощью ВЭЖХ, получая гас-(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид в виде смеси энантиомеров. ЖХ-МС: Rt=1,06 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 409,1.

Хиральное разделение гас-(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий, что позволило получить соединения, перечисленные ниже:

Детали метода:

Колонка: 21×250 мм IA при 30°C

Подвижная фаза: 75% CO₂ /25% MeOH+0,5% изопропиламина

Обнаружение: УФ при 220 нм

Расход: 2 мл/мин.

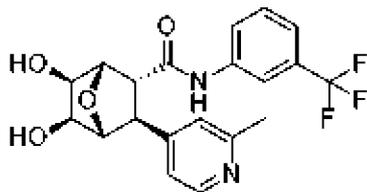
Пик 1: SFC Время удерживания=1,47 мин. ЖХ-МС: Rt=1,07 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 409,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,40 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,16

(dd, $J=5,5$, 1,7 Гц, 1H), 4,98 (brs, 1H), 4,83 (brs, 1H), 4,61 (dd, $J=5,6$, 1,6 Гц, 1H), 4,23 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,92 (q, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,00 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 2,47 (s, 3H).

Пик 2: SFC Время удерживания=2,54 мин. ЖХ-МС: $R_t=1,07$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 409,2.

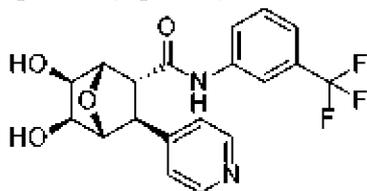
Примеры 158-163, описанные ниже, синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 156, используя метил-3-бром-7-оксатрицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилат (промежуточное соединение **1c**) и различные анилины на Стадии С и различные сложные бороновые эфиры/бороновые кислоты на Стадии Е.

Пример 158: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



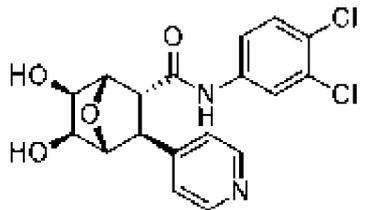
ЖХ-МС: $R_t=1,05$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 409,2.

Пример 159: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-дигидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



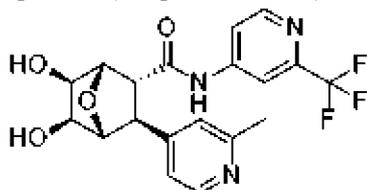
ЖХ-МС: $R_t=1,07$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,2.

Пример 160: (1R,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-дигидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



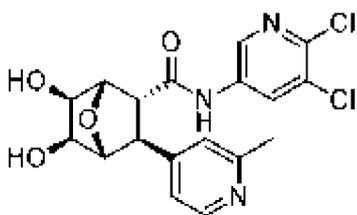
ЖХ-МС: $R_t=1,08$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 395,1.

Пример 161: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



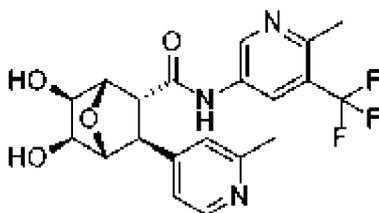
ЖХ-МС: $R_t=0,85$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 410,2.

Пример 162: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



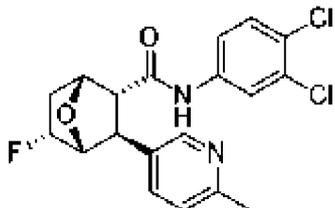
ЖХ-МС: Rt=0,96 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 410,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

Пример 163: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-дигидрокси-N-(6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=0,92 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 424,2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,78 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,39 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (dd, J=5,4, 1,7 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,46 (s, 3H).

Пример 164: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид

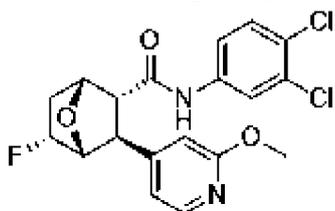


Указанное в заголовке соединение получали из (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**5a**, где R₂=3,4-дихлорфенил и Ar=6-метилпиридин-3-ил, Пример 138), следуя стадии А на Схеме 6.

Стадия А. К перемешиваемому раствору (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (25 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре добавляли Xtalfluor-E (22 мг, 0,095 ммоль) и тригидрофторид триэтиламина (0,021 мл, 0,127 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Сырую смесь трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение

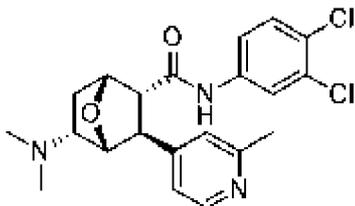
очищали с помощью FCC, получая (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,46 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 395,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,27 (d, J=71,0 Гц, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 165: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Пример 165 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для примера 164, используя (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**5a**, где R₂=3,4-дихлорфенил и Ar=2-метоксипиридин-4-ил, Пример 139) на Стадии А. ЖХ-МС: Rt=1,74 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 411,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,13-8,12 (m, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,31-5,13 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 2H). ~2:1 смесь спиртовых региостереомеров.

Пример 166: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-(диметиламино)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали из (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**5a**, где R₂=3,4-дихлорфенил и Ar=2-метилпиридин-4-ил, Пример 77), следуя стадиям В и С на Схеме 6.

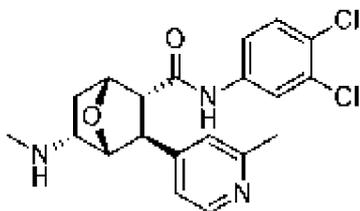
Стадия В. К перемешиваемому раствору (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (200 мг, 0,509 ммоль) в ТГФ (5 мл) при к.т. и добавляли реагент Десса-Мартина (431 мг, 1,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью FCC, получая (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,22

мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 391,0.

Стадия С. К перемешиваемому раствору (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамида (20 мг, 0,051 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли одну каплю уксусной кислоты и диметиламина в ТГФ (0,153 мл, 0,307 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (4 мг, 0,102 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут, затем нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, получая (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-(диметиламино)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,12 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 420,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

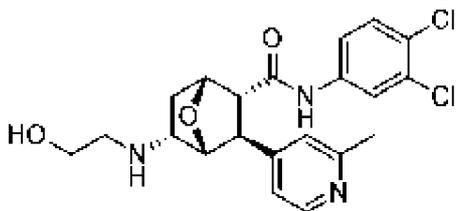
Примеры 167-177, описанные ниже, синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для Примера 166, используя промежуточное соединение **5a** и различные аминов на Стадии С.

Пример 167: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-(метиламино)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,10 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 406,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

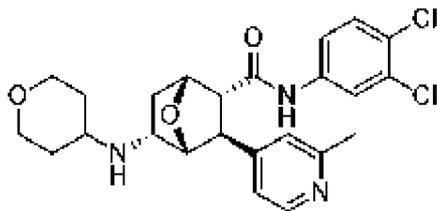
Пример 168: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-((2-гидроксиэтил)амино)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,06 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 436,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,35 (dd, J=5,1, 0,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 4,87-4,84 (m,

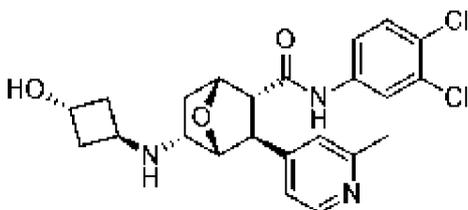
1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 169: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



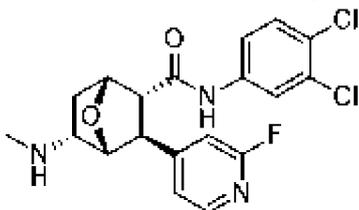
ЖХ-МС: $R_t=1,16$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 476,2. Смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 170: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-(((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)амино)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



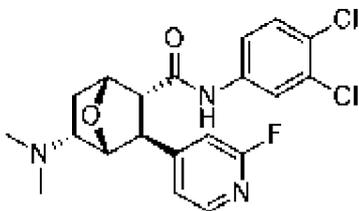
ЖХ-МС: $R_t=1,07$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 462,2. Смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 171: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-(метиламино)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



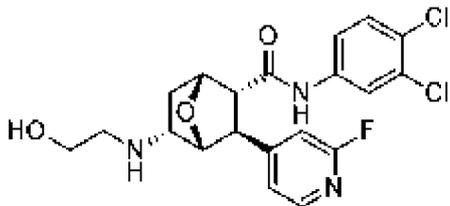
ЖХ-МС: $R_t=1,26$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 410,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,17 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 172: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-(диметиламино)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



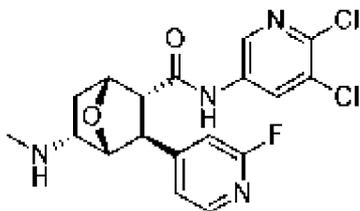
ЖХ-МС: Rt=1,25 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 424,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 173: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-((2-гидроксиэтил)амино)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



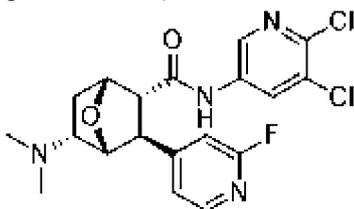
ЖХ-МС: Rt=1,21 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 440,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,03 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,53 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,13 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 174: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-(метиламино)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,11 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 411,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

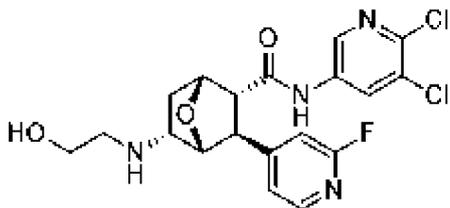
Пример 175: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-(диметиламино)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,13 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 425,2. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,17-3,11

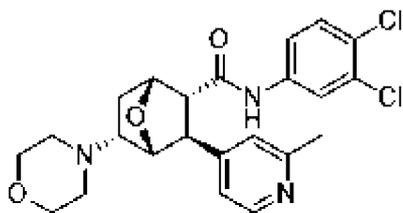
(m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 176: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-((2-гидроксиэтил)амино)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



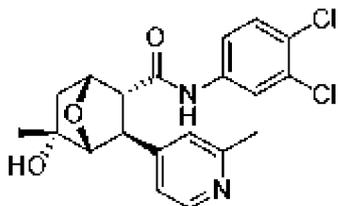
ЖХ-МС: Rt=1,08 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 441,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 2H), 4,15 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,26 (dd, J=12,8, 4,7 Гц, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 177: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-морфолино-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



ЖХ-МС: Rt=1,15 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 462,1. Смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 178: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-5-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



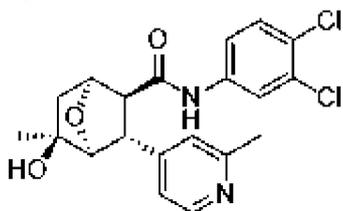
Указанное в заголовке соединение получали из (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**5a**, где R₂=3,4-дихлорфенил и Ar=2-метилпиридин-4-ил, Пример 77a), следуя стадиям В и D на Схеме 6.

Стадия В. К перемешиваемому раствору (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (200 мг, 0,509 ммоль) в ТГФ (5 мл) при к.т. и добавляли реагент Десса-Мартина (431 мг, 1,017 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток

очищали с помощью FCC, получая (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид. ЖХ-МС: Rt=1,22 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 391,0.

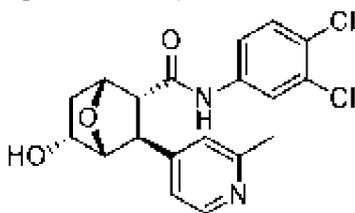
Стадия D. Раствор (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (10,4 мг, 0,027 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при к.т. обрабатывали 3,0 М MeMgBr в диэтиловом эфире (35,4 мкл, 0,106 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 3,0 М MeMgBr в диэтиловом эфире (35,4 мкл, 0,106 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl, разбавляли EtOAc, промывали водой и соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью FCC, получая (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-5-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид.

Пример 179: (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-5-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Пример 179 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для примера 178, с использованием (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 77с). ЖХ-МС: Rt=1,27 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 407,2. >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 180: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



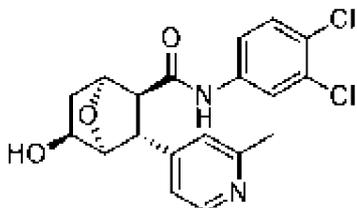
Указанное в заголовке соединение получали из (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (**5a**, где R₂=3,4-дихлорфенил и Ag=2-метилпиридин-4-ил, Пример 77а), следуя Стадиям В и Е на Схеме 6.

Стадия В. К перемешиваемому раствору (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (200 мг, 0,509 ммоль) в ТГФ (5 мл) при к.т. и добавляли реагент Десса-Мартин (431 мг, 1,017 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. водн. NaHCO₃ и соляным

раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью FCC, получая (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид. ЖХ-МС: $R_t=1,22$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,0.

Стадия Е. Раствор (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (18 мг, 0,046 ммоль) в ТГФ (1 мл) при к.т. Обрабатывали, используя NaBH_4 (6,96 мг, 0,184 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью FCC, получая (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид. ЖХ-МС: $R_t=1,20$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 181: (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид



Пример 181 синтезировали в соответствии с протоколом, описанным для примера 180, используя (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид (Пример 77с). ЖХ-МС: $R_t=1,20$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,1. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,89 (dd, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H). >20:1 смесь спиртовых региоизомеров.

Пример 182. Включение 5S-гидроксильной группы в оксабициклическое ядро уменьшает ингибирование СУР3А4 и собственный клиренс соединений в микросомах как у крыс, так и у человека, как видно из Таблицы 1.

Таблица 1

| | | | |
|--|-------------------|--|-------------------|
| | | | |
| | Пример 47а | | Пример 149 |

| | | | | |
|--|-----|-----|-----|----|
| CL _{собств.} (мкл/мин/мг) в микросомах печени крысы | 466 | 7 | 243 | 11 |
| CL _{собств.} (мкл/мин/мг) в микросомах печени человека | 202 | 7 | 38 | 7 |
| СУРЗА4 инг. (мкМ) | 6 | >25 | 5 | 20 |

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Оценку соединений настоящего изобретения проводили с помощью следующих анализов: (1) анализ коллагена II типа для измерения хондрогенной дифференцировки; (2) анализ активности щелочной фосфатазы (ALP) для определения способности соединений предотвращать гипертрофию хондроцитов в нормальных суставных хондроцитах человека (NHAC) и клеточной линии C3H10T1/2; и (3) анализ потока кальция.

Таблица 2. Реагенты, используемые для экспериментов

| Описание | Производитель | Номер по каталогу | Разведение/Концентрация |
|---|--------------------------|-------------------|-------------------------|
| Коллагеназа, тип II | Worthington Biochemicals | CLS-2 | 0,2 мг/мл |
| Антитело к коллагену II типа | Abcam | 3092 | 1:500 |
| Антимышиное 647 | Life Technologies | A-21235 | 1:5000 |
| Бычий сывороточный альбумин (БСА) | | | |
| Triton X-100 | | | |
| Hoescht 33342 | Life Technologies | H3570 | 1:1000 |
| Прочный синий RR соль | Sigma | F0500-25G | 0,024% мас./об. |
| Нафтол AS-MX фосфатный щелочной раствор | Sigma | 855-20МЛ | 4%(об./об.) |
| Краситель «Кальциевый 5» | Molecular Devices | R8186 | 100 мл/флакон |
| Пробенецид | Sigma | P8761-100G | 5мМ |
| HEPES | Hyclone | SH30237.01 | 10мМ |

Клеточная культура

Нормальные суставные хондроциты человека (NHAC) приобретали у PromoCell (Гейдельберг, Германия) и выращивали в среде для роста хондроцитов (CGM; Lonza, Уолкерсвилль, Мэрилэнд). Клеточную линию C3H10T1/2 (клон 8) приобретали у ATCC (Манассас, Виргиния) и выращивали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, дополненной 10% FBS и антибиотиком/противогрибковым средством (ThermoFisher

Scientific, Уолтам, Массачуссетс). Человеческие хондрогенные клетки-предшественники (CPC) получали из первичных суставных хондроцитов человека (Lonza, Уолкерсвилль, Мэрилэнд), которые разделяли на отдельные клетки, выращивали клонированием в среде для роста мезенхимальных стволовых клеток (MSCGM; Lonza, Уолкерсвилль, Мэрилэнд) и подтверждали их как мезенхимальные клетки-предшественники посредством хондрогенной, остеогенной и адипогенной дифференцировки. Клетки сортировали по FACS и подтверждали, что они на > 98% положительны по CD166 и CD105. CPC культивировали вплоть до 20 пересевов без изменения клеточного профиля, темпов роста или дифференцировки клеток.

Анализ коллагена II типа и количественный анализ

Чтобы инициировать хондрогенез в первичных CPC, 8000 клеток высевали/лунку в 96-луночный планшет Costar в MSCGM. Через 24 часа MSCGM удаляли и заменяли DMEM, содержащей 1% FBS. Затем в каждую лунку добавляли испытуемое соединение в указанной дозе. Культуры выращивали при 37°C в течение 18 дней. Через 10 дней после индуцирования хондрогенов вводили добавочную среду в размере дополнительных 50 мкл DMEM, содержащих 1% FBS.

Чтобы обнаружить присутствие коллагена II типа, hCPC фиксировали 10%-ным формалином в течение 20 минут, делали их проницаемыми, используя PBS, содержащий 0,1% тритона X-100, 0,2 мг/мл коллагеназы 2 в течение 10 минут, блокировали с использованием PBS, содержащим 5% BSA в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем инкубировали с первичным антителом (антителом против коллагена II типа) в PBS, содержащем 1% BSA, в течение ночи при 4°C. Клетки промывали 3 раза, используя PBS, и инкубировали со вторичным антителом, конъюгированным с флуорофором, и красителем Hoeschst в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего 3 раза промывали PBS.

Общую интенсивность окрашивания наблюдали с помощью флуоресцентной микроскопии и/или определяли количественно с помощью одновременного многопараметрического анализа на ImageXpress Micro Confocal (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). Анализ данных проводили с помощью специализированного многоволнового приложения для подсчета клеток.

Окрашивание и количественное определение щелочной фосфатазы в NHAC

Чтобы инициировать дифференцировку в NHAC, 16000 клеток на лунку высевали в 96-луночный планшет Costar в среде CGM (Lonza). Через 24 часа MSCGM удаляли и заменяли DMEM, содержащей 1% FBS. Затем в каждую лунку добавляли испытуемое соединение в указанной дозе. Культуры выращивали при 37°C в течение 10 дней.

Чтобы обнаружить присутствие гипертрофированных клеток, NHAC фиксировали 10%-ным формалином и красителем Hoeschst в течение 20 минут, промывали в PBS, затем окрашивали с помощью RR соли прочного синего с раствором щелочного фосфата нафтаола AS-MX. По наблюдении синего окрашивания клеток примерно через 2 часа при 37°C, их три раза промывали, используя PBS.

Общую интенсивность окрашивания наблюдали с помощью флуоресцентной

микроскопии при длине волны 651 и/или определяли количественно с помощью одновременного многопараметрического анализа на ImageXpress Micro Confocal (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). Анализ данных проводили с помощью специализированного многоволнового приложения для подсчета клеток.

Окрашивание и количественное определение щелочной фосфатазы в СЗН10Т1/2

Чтобы инициировать дифференцировку в СЗН10Т1/2, клон 8 (АТСС кат. № CCL-226), 4000 клеток на лунку высевали в планшет 384 Perkin Elmer CellCarrier Ultra в DMEM/с высоким содержанием глюкозы (HyClone cat # SH30022.01), содержащей 10% FBS и 1x Антибиотик/противогрибковое средство (HyClone кат. № SV30079.01). Через 24 часа в каждую лунку добавляли испытуемое соединение в указанной дозе. Культуры выращивали при 37°C в течение 6 дней.

Чтобы обнаружить присутствие гипертрофированных клеток, СЗН10Т1/2 фиксировали 4% параформальдегидом и красителем Hoeschst в течение 20 минут, промывали в PBS, затем окрашивали с помощью RR соли прочного синего с раствором щелочного фосфата нафтола AS-MX. По наблюдении синего окрашивания клеток примерно через 3 часа при 37°C, их шесть раз промывали, используя PBS.

Окрашивание ALP регистрировали с помощью флуоресцентной микроскопии при длине волны 561 и/или определяли количественно с помощью одновременного многопараметрического анализа на ImageXpress Micro Confocal (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). Анализ данных выполняли с помощью специализированного многоволнового приложения для подсчета клеток по количеству ALP-положительных клеток на лунку.

Анализ кальциевого потока и количественный анализ

ННАС высевали на планшет Greiner 1536 при 2000 клеток/лунку и объеме 4 мкл. Через 24 часа добавляли 4 мкл раствора красителя «кальциевого 5» (сбалансированный солевой раствор Хэнка/HEPES-буфер, содержащий 5 мМ пробенецида) и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Показания флуоресценции при длине волны возбуждения 470-495 нм и длине волны излучения 515-575 нм снимали с использованием высокопроизводительной системы скрининга FLIPR (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). Затем в каждую лунку добавляли испытуемое соединение в указанной дозе. Сигнал измеряли до и после дозирования соединения, используя первый интервал, равный 1 секунде, для 60 считываний и второй интервал, равный 3 секундам, для 20 считываний. Данные проанализировали с использованием программного обеспечения Molecular Devices ScreenWorks[®].

Активность соединений настоящего изобретения в следующих анализах приведена в Таблице 3. Условные обозначения: (А) анализ потока кальция; (В) анализ коллагена II типа; (С) анализ щелочной фосфатазы в ННАС; и (D) анализ щелочной фосфатазы в СЗН10Т1/2.

Таблица 3

| Пр. № | | (A) EC ₅₀ мкМ (% действен ность) | (B) EC ₅₀ мкМ (% действен ность) | (C) IC ₅₀ мкМ (% действен ность) | (D) IC ₅₀ мкМ (% действен ность) |
|-------|---|---|---|---|---|
| 1 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 3,4 (164) | | | |
| 2 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 0,30 (45) | | | |
| 3 | (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 4 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(4,5-дихлорпиридин-2-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (28) | | | |
| 5 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (18) | | | |
| 6 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (17) | | | |
| 7 | (1R,2R,3S,4S,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 8 | (1R,2S,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (50) | | >31 (62) | >20 (16) |

| | | | | | |
|-----|---|-----------|----------|---------|---------|
| 9 | (1S,2S,3S,4S,6R)-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 10 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 10a | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (55) | | | |
| 11 | (1R,2S,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (27) | | | |
| 11a | (1R,2S,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 0,27 (98) | 2,9 (91) | 48 (65) | >20 (6) |
| 12 | (1S,2S,3S,4S,6R)-6-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (22) | | | |
| 13 | (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 4,5 (68) | | | |
| 14 | (1R,2S,3S,4R,5R)-5-фтор-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 8,3 (115) | | | |
| 15 | (1R,2S,3S,4R,5R)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 16 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2- | 21 (105) | | | |

| | | | | | |
|-----|--|-----------|-----------|----------|----------|
| | карбоксамид | | | | |
| 17 | (1R,2S,3S,4R,5S)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 18 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 19 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 25 (258) | | | |
| 20 | (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиридин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (5) | | | |
| 21 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 27 (159) | | | |
| 22 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 4,2 (128) | | | |
| 23 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (54) | | | |
| 23a | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 6,1 (99) | 0,78 (29) | 30 (100) | >20 (28) |
| 23b | (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (0) | | | |

| | | | | | |
|----|--|----------|--|---------|----------|
| 24 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 11 (71) | | | |
| 25 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-фторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 17 (52) | | | |
| 26 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 23 (54) | | | |
| 27 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 13 (120) | | 34 (71) | >20 (48) |
| 28 | (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 23 (167) | | | |
| 29 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (6) | | | |
| 30 | (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 10 (133) | | | |
| 31 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 32 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 13 (143) | | | |
| 33 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан- | 4,6 (49) | | | |

| | | | | | |
|----|---|-----------|--|--|--|
| | 6-карбоксамид | | | | |
| 34 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (3) | | | |
| 35 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 36 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-фторпиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 8,6 (124) | | | |
| 37 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(пиримидин-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (26) | | | |
| 38 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(пиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 9,9 (36) | | | |
| 39 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 0,53 (40) | | | |
| 40 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (37) | | | |
| 41 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-фторпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 24 (121) | | | |
| 42 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 18 (57) | | | |

| | | | | | |
|-----|---|-----------|----------|---------|----------|
| 43 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (168) | | | |
| 43а | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 43б | (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (3) | | | |
| 44 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 45 | (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 14 (32) | | | |
| 46 | (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 47 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 7,8 (38) | | | |
| 47а | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (68) | 2,1 (82) | 33 (88) | >20 (23) |
| 48 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 22 (80) | | | |
| 49 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2- | 11 (77) | | | |

| | | | | | |
|-----|---|-----------|-----------|---------|----------|
| | карбоксамид | | | | |
| 49a | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 0,84 (53) | | | |
| 49b | (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (31) | | | |
| 50 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 21 (308) | | | |
| 51 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 52 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (4) | | | |
| 52a | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (96) | 0,49 (80) | 17 (71) | >20 (36) |
| 52b | (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (1) | | | |
| 53 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (43) | | | |
| 53a | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7- | >50 (12) | 13 (44) | 31 (83) | >20 (0) |

| | | | | | |
|-----|---|-----------|--|--|----------|
| | оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 53b | (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (119) | | | |
| 54 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (22) | | | >20 (35) |
| 54a | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 3,5 (45) | | | >20 (35) |
| 54b | (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (16) | | | >20 (46) |
| 55 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(диметиламино)пиримидин-5-ил]-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 56 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 57 | (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (56) | | | |
| 58 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2,5-дифторпиридин-4-ил) -5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |

| | | | | | |
|----|--|-----------|--|--|--|
| 59 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 1,2 (254) | | | |
| 60 | (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (2) | | | |
| 61 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиримидин-5-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (24) | | | |
| 62 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 8,2 (61) | | | |
| 63 | (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-метокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (9) | | | |
| 64 | (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 21 (253) | | | |
| 65 | (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 18 (169) | | | |
| 66 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-хлор-3-цианофенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 20 (179) | | | |
| 67 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-хлор-2-цианофенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (39) | | | |

| | | | | | |
|----|---|-----------|--|--|----------|
| 68 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-хлор-3-фторфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 15 (306) | | | |
| 69 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметокси)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 21 (180) | | | >20 (63) |
| 70 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (25) | | | >20 (1) |
| 71 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 6,2 (250) | | | |
| 72 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 7,7 (208) | | | |
| 73 | (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 16 (127) | | | |
| 74 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 7,7 (90) | | | >20 (83) |
| 75 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 4,4 (73) | | | >20 (45) |
| 76 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 5,8 (123) | | | |
| 77 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7- | 26 (49) | | | |

| | | | | | |
|-----|---|-----------|------------|-----------|----------|
| | оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 77a | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 26 (182) | 0,69 (120) | 3,5 (114) | >20 (45) |
| 77b | (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 20 (157) | | | >20 (47) |
| 77c | (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 13 (72) | | | 3,9 (72) |
| 77d | (1R,2S,3R,4R,6S)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 33 (92) | | | >20 (54) |
| 78 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-[3-хлор-4-(2-фторфенил)фенил]-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (70) | | | |
| 79 | (1R,2R,3S,4R,5S)-5-гидрокси-N-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (113) | | | >20 (34) |
| 80 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(4,5-дихлорпиридин-2-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (32) | | | |
| 81 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 2,7 (34) | | | |
| 82 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-4-ил)-7- | >50 (74) | | | |

| | | | | | |
|-----|---|-----------|-----------|----------|----------|
| | оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 83 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (38) | 1,5 (150) | 12 (106) | >20 (34) |
| 84 | (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (61) | | | >20 (31) |
| 85 | (1R,2R,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (56) | | | |
| 86 | (1S,2R,3S,4S,6R)-6-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (38) | | | |
| 87 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (14) | | | |
| 88 | (1R,2R,3S,4R,5S)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (27) | | | |
| 89 | (1S,2R,3S,4S,6R)-6-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 90 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (45) | | | |
| 90a | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7- | >50 (101) | 2,3 (65) | >50 (98) | >20 (48) |

| | | | | | |
|-----|--|----------|--|--|----------|
| | оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 90b | (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (44) | | | >20 (45) |
| 91 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 4,4 (66) | | | |
| 92 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (57) | | | |
| 93 | (1S,2R,3S,4S,6S)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (7) | | | |
| 94 | (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 18 (157) | | | >20 (0) |
| 95 | (1R,2S,3R,4R,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 11 (113) | | | |
| 96 | (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 14 (281) | | | |
| 97 | (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (2) | | | |
| 98 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 21 (404) | | | |

| | | | | | |
|-----|---|-----------|--|--|----------|
| 99 | (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметокси)фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 18 (383) | | | |
| 100 | (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-N-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 18 (310) | | | |
| 101 | (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 29 (62) | | | |
| 102 | (1R,2R,3S,4R,5R)-5-фтор-N-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 2,1 (84) | | | |
| 103 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 24 (153) | | | 10 (79) |
| 104 | (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 14 (96) | | | |
| 105 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 8,2 (106) | | | 1,7 (68) |
| 106 | (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 24 (84) | | | |
| 107 | (1R,2R,3S,4R,5S)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 12 (139) | | | |
| 108 | (1S,2R,3S,4S,6R)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-7- | 27 (137) | | | |

| | | | | | |
|-----|--|-----------|--|--|----------|
| | оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 109 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 28 (164) | | | |
| 110 | (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-6-фтор-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 28 (199) | | | |
| 111 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 28 (87) | | | |
| 112 | (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 28 (99) | | | |
| 113 | (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 30 (103) | | | |
| 114 | (1S,2R,3S,4S,6R)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 30 (127) | | | |
| 115 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 33 (49) | | | |
| 116 | (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-6-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 23 (58) | | | |
| 117 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 3,0 (177) | | | 7,0 (59) |

| | | | | | |
|------|---|-----------|--|--|-----------|
| 118 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 8,2 (118) | | | |
| 119 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-фторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 25 (149) | | | |
| 120 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 20 (102) | | | 4,4 (119) |
| 121 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 26 (353) | | | |
| 121a | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 2,7 (231) | | | 4,5 (80) |
| 121b | (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 22 (92) | | | |
| 122 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 5,0 (32) | | | |
| 122a | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 25 (160) | | | |
| 122b | (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 17 (217) | | | |
| 123 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(6-метилпиридин-3-ил)-8- | >50 (0) | | | >20 (48) |

| | | | | | |
|------|---|-----------|--|--|----------|
| | оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | | | | |
| 124 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 2,8 (160) | | | 17 (59) |
| 125 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 17 (162) | | | |
| 126 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 10 (212) | | | |
| 126a | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 5,4 (233) | | | |
| 126b | (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 5,6 (103) | | | >20 (42) |
| 127 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (62) | | | |
| 128 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-7-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | >50 (27) | | | >20 (39) |
| 129 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-фторпиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 10 (146) | | | |
| 130 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(пиримидин-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 10 (237) | | | |

| | | | | | |
|------|--|----------|--|--|----------|
| 131 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(пиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 19 (360) | | | |
| 132 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-аминопиридин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 18 (321) | | | |
| 133 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 25 (158) | | | |
| 134 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-фторпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 19 (249) | | | |
| 135 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 16 (237) | | | |
| 136 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 17 (254) | | | |
| 137 | (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-дихлорфенил)-7-(пиридин-4-ил)-8-оксатрицикло[3.2.1.0 ^{2,4}]октан-6-карбоксамид | 21 (202) | | | |
| 138 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | >20 (24) |
| 139 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 21 (223) | | | |
| 139a | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7- | 25 (275) | | | 1,8 (54) |

| | | | | | |
|------|---|-----------|----------|---------|----------|
| | оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 139b | (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 26 (141) | | | 7,7 (82) |
| 140 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 15 (292) | | | |
| 141 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 13 (43) | | | |
| 142 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 28 (142) | | | |
| 142a | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 22 (68) | 1,2 (83) | 33 (93) | 6,6 (81) |
| 142b | (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 0,79 (54) | | | |
| 143 | (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 144 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-[2-(диметиламино)пиримидин-5-ил]-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 30 (183) | | | |

| | | | | | |
|------|---|----------|--|--|-----------|
| 145 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 17 (246) | | | |
| 145a | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | 1,2 (100) |
| 145b | (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | 11 (83) |
| 146 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2,3-дифторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 20 (150) | | | |
| 147 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2,5-дифторпиридин-4-ил)-5-гидрокси-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 28 (284) | | | |
| 148 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 7,8 (51) | | | 18 (58) |
| 149 | (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-7-оксабицикло [2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 26 (112) | | | 8,3 (58) |
| 150 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (5) | | | |
| 151 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиримидин-5-ил)-5-гидрокси-7- | >50 (0) | | | |

| | | | | | |
|-----|---|----------|-----------|----------|----------|
| | оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 152 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 12 (44) | | | 2,0 (61) |
| 153 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 19 (121) | | | >20 (46) |
| 154 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-[2-(трифторметил)пиримидин-5-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 26 (236) | | | 4,0 (75) |
| 155 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-метокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 26 (262) | | | |
| 156 | (1R,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 18 (28) | 0,95 (99) | 15 (103) | >20 (42) |
| 157 | (1R,2R,3R,4S,5R,6S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 29 (57) | 2,1 (59) | 32 (84) | >20 (15) |
| 158 | (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (31) | | | |
| 159 | (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-дигидрокси-3-(пиридин-4-ил)-N-[3-(трифторметил) фенил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (11) | | | |
| 160 | (1R,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5,6-дигидрокси-3-(пиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (32) | | | |

| | | | | | |
|-----|--|------------|--|--|----------|
| 161 | (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (29) | | | |
| 162 | (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5,6-дигидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (25) | | | |
| 163 | (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-дигидрокси-N-[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (23) | | | |
| 164 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(6-метилпиридин-3-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (0) | | | |
| 165 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-фтор-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 6,0 (110) | | | >20 (59) |
| 166 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-(диметиламино)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 24 (68) | | | >20 (0) |
| 167 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-(метиламино)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 6,9 (83) | | | |
| 168 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-[(2-гидроксиэтил)амино]-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 0,32 (114) | | | >20 (0) |
| 169 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-[(оксан- | >50 (69) | | | >20 (54) |

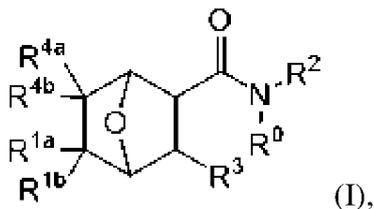
| | | | | | |
|-----|---|----------|----------|----------|-----------|
| | 4-ил)амино]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 170 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5- {[(1r,3r)-3-дигидроксициклобутил]амино}-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (37) | | | |
| 171 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-(метиламино)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 24 (237) | | | |
| 172 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-(диметиламино)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 16 (177) | | | |
| 173 | (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-[(2-гидроксиэтил)амино]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 27 (54) | | | |
| 174 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-(метиламино)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (37) | | | |
| 175 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-5-(диметиламино)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 29 (186) | | | |
| 176 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-(2-фторпиридин-4-ил)-5-[(2-гидроксиэтил)амино]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 25 (51) | | | |
| 177 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-3-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(морфолин-4-ил)-7- | 22 (211) | 1,5 (34) | >50 (33) | 1,5 (103) |

| | | | | | |
|-----|--|----------|--|--|----------|
| | оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | | | | |
| 178 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-5-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (1) | | | |
| 179 | (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-5-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | >50 (22) | | | |
| 180 | (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 30 (113) | | | 11 (69) |
| 181 | (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-дихлорфенил)-5-гидрокси-3-(2-метилпиридин-4-ил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамид | 27 (243) | | | >20 (28) |

Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их свете будут понятны специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и сферу применения настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ с помощью ссылки для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер;



где R^0 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой фенил; 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил, каждый из которых содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; где R^2 является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, галоген-замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-группы, галоген-замещенной C_{1-6} алкокси-группы, циано-группы, C_{1-6} алкилсульфонила, фенила, незамещенного или замещенного галогеном или C_{1-6} алкилом;

R^3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S; где R^3 является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, галоген-замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-группы или $-NR^5R^6$;

каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкокси-группу,

C_{1-6} алкил, $-NR^7R^8$ или $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; или где один из R^{1a} и R^{1b} вместе с одним из R^{4a} и R^{4b} образуют циклопропил с двумя атомами углерода, к которым соответственно присоединены указанные R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} ;

каждый из R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

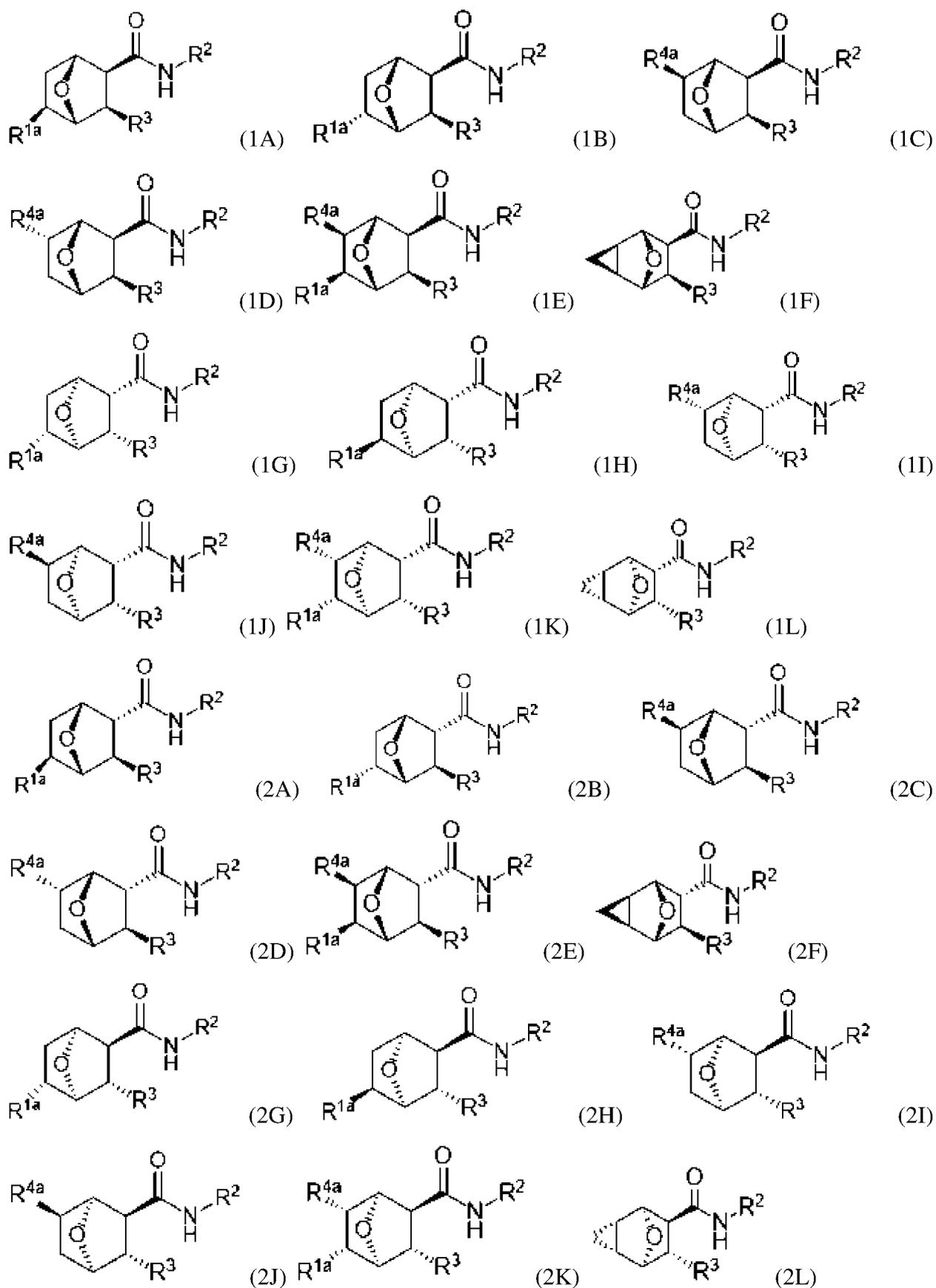
R^8 представляет собой водород, C_{3-7} циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где указанный C_{3-7} циклоалкил или 5- или 6-членный гетероциклил R^8 является незамещенным или замещенным гидроксилом или C_{1-6} алкилом;

альтернативно, R^5 и R^6 или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены в $-NR^5R^6$ или $-NR^7R^8$, соответственно, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

при условии, что R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} и R^{4b} все не могут быть водородом; а также

при условии, что когда R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} или R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, другой заместитель на том же атоме углеродного кольца не является водородом.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где указанное соединение соответствует формуле (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), (1F), (1G), (1H), (1I), (1J), (1K), (1L), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (2I), (2J), (2K) или (2L);



3. Соединение по п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где указанное соединение соответствует Формуле (1A), Формуле (1C), Формуле (1G), Формуле (1L), Формуле (2A), Формуле (2C), Формуле (2G) или Формуле

(2L).

4. Соединение согласно любому из пп. 1-3, где один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксил, фтор, метокси, метиламиногруппу, (2-гидроксиэтил)аминогруппу, диметиламиногруппу, морфолин-4-ил, метил, ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)аминогруппу) или (3-гидроксициклобутил)аминогруппу.

5. Соединение по п. 4, где один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксил; и R^{4a} и R^{4b} представляют собой водород.

6. Соединение согласно любому из пп. 1-3, где R^{1a} и R^{1b} представляют собой водород, и один из R^{4a} и R^{4b} представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксил или фтор.

7. Соединение по п. 1, где один из R^{1a} и R^{1b} и один из R^{4a} и R^{4b} вместе с атомами углеродного кольца образуют циклопропил, конденсированный с бициклическим кольцом.

8. Соединение согласно любому из пп. 1-7, где R^2 представляет собой фенил, пиридил, пиразолил, тиазолил или пиперидинил, каждый из которых является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, галоген-замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-группы, галоген-замещенной C_{1-6} алкокси-группы, циано-группы, C_{1-6} алкилсульфонила, фенила, незамещенного или замещенного галогеном.

9. Соединение по п. 8, где R^2 выбран из:

фенила, содержащего заместители 3,4-дихлор; 2-трифторметил; 3-трифторметил; 3-циано-4-хлор; 2-циано-4-хлор; 3-фтор-4-хлор; 3-трифторметокси-группу; 3-фтор-4-трифторметокси-группу; или 3-хлор-4-(2-фторфенил);

пиридин-4-ила, замещенного 6-метокси-группой или 2-трифторметилом;

пиридин-3-ила, содержащего заместители 5,6-дихлор; 6-метокси-группу; 5-хлор-6-метил или 5-трифторметил-6-метил;

пиридин-2-ила, содержащего заместитель 5,6-дихлор;

1H-пиразол-3-ила, замещенного 1-метилом;

тиазол-2-ила, замещенного 5-метилом; и

пиперидин-4-ила, замещенного 1-метилсульфонилом.

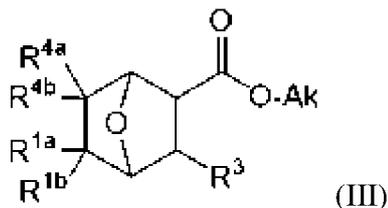
10. Соединение согласно любому из пп. 1-9, где R^3 представляет собой пиридил, пиримидинил или пиразолил, каждый из которых является незамещенным или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, галоген-замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-группы или $-NR^5R^6$.

11. Соединение по п. 10, где R^3 выбран из:

пиридин-4-ила, незамещенного или замещенного 2-метилом; 2-трифторметилом; 2-метокси-группой; 2-аминогруппой; 2-фтором; 2,3-дифтором; или 2,5-дифтором;

пиридин-3-ила, незамещенного или замещенного 6-метилом; 6-метокси-группой; или 5,6-дихлором;

- пиридин-2-ила, замещенного 6-трифторметилом;
 пиридин-5-ила, незамещенного или замещенного 2-фтором, 2-метилом, 2-аминогруппой, 2-трифторметилом, 2-морфолинилом или 2-диметиламиногруппой;
 пиридин-4-ила, замещенного 2-метилом; и
 1H-пиразол-4-ила или 1H-пиразолил-3-ила, замещенного 1-метилом.
12. Соединение согласно п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или энантиомер; где соединение выбрано из соединений 1-181 в Таблице 2.
13. Соединение согласно п. 12, где соединение представляет собой моногидрат.
14. Соединение, соответствующее Формуле (III)



- где Ak представляет собой C₁₋₆алкил;
 R³ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S; где R³ является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, галоген-замещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-группы или -NR⁵R⁶;
 каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, C₁₋₆ алкокси-группу,
 C₁₋₆ алкил, -NR⁷R⁸ или -NR⁷-(CR⁹R¹⁰)₂₋₄-OR¹¹; или где один из R^{1a} и R^{1b} вместе с одним из R^{4a} и R^{4b} образуют циклопропил с двумя атомами углерода, к которым соответственно присоединены указанные R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} и R^{4b};
 каждый из R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;
 R⁸ представляет собой водород, C₃₋₇ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где указанный C₃₋₇ циклоалкил или 5- или 6-членный гетероцикл R⁸ является незамещенным или замещенным гидроксидом или C₁₋₆ алкилом;
 альтернативно, R⁵ и R⁶ или R⁷ и R⁸ вместе с атомом азота, к которому они присоединены в -NR⁵R⁶ или -NR⁷R⁸, соответственно, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;
 при условии, что R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} и R^{4b} все не могут быть водородом; а также
 при условии, что когда R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} или R^{4b} представляет собой C₁₋₆ алкил, другой заместитель на том же атоме углеродного кольца не является водородом.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

16. Комбинированный состав, содержащий соединение согласно любому из пп. 1-

13 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и одно или несколько терапевтически активных средств.

17. Соединение согласно любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или энантиомер, необязательно в сочетании со вторым терапевтическим агентом для применения в лечении, ослаблении или предотвращении артрита или повреждения сустава у млекопитающего; или для восстановления хряща.

18. Применение соединения согласно любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера, необязательно в сочетании со вторым терапевтическим агентом для изготовления лекарственного средства для артрита или поврежденного сустава или для восстановления хряща.

19. Способ лечения, улучшения или предотвращения артрита или повреждения сустава или восстановления хряща у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-13, необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством; тем самым леча, улучшая или предотвращая артрит или травму сустава или восстанавливая хрящ у указанного млекопитающего.

20. Способ по п.19, где указанное соединение вводят перорально.

21. Способ индуцирования образования гиалинового хряща или индуцирования дифференцировки хондрогенных клеток-предшественников в зрелые хондроциты, при котором осуществляют контакт хондрогенных клеток-предшественников с терапевтически эффективным количеством соединения согласно любому из пп. 1-16 и, необязательно в сочетании со вторым терапевтическим средством; тем самым индуцируя дифференцировку клеток-предшественников хондроцитов в зрелые хондроциты, продуцирующие внеклеточный матрикс гиалинового хряща.

22. Способ по п. 21, где указанную стадию контакта у млекопитающего осуществляют *in vitro* или *in vivo*; и при проведении стадии *in vivo* у млекопитающего должны быть в наличии стволовые клетки.

23. Способ по п. 21 или п. 22, где указанная стадия осуществления контакта происходит в матриксе или биосовместимом каркасе.

По доверенности