

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES PARA INDUCIR LA CONDRÓGENESIS

REFERENCIA TRANSVERSAL A SOLICITUDES RELACIONADAS

La solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. 62/517.394, presentada el 9 de junio de 2017, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar o prevenir el daño articular resultante de la lesión articular y artritis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La artrosis (u osteoartritis, OA) representa el trastorno musculoesquelético más común. Aproximadamente 40 millones de estadounidenses están actualmente afectados, y se prevé que este número aumentará a 60 millones en los próximos veinte años como consecuencia del envejecimiento de la población y un aumento en la esperanza de vida, lo que la convierte en la cuarta causa principal de discapacidad. La OA se caracteriza por una lenta degradación degenerativa de la articulación, que incluye tanto el cartílago articular (que contiene las células y la matriz que producen la lubricación y amortiguación para la articulación) como el hueso subcondral subyacente al cartílago articular. La OA puede considerarse una consecuencia de diversos factores etiológicos. Por ejemplo, puede ser causada por un estrés biomecánico anormal, o por anomalías genéticas o adquiridas del hueso o cartílago articular. Las terapias actuales para la OA incluyen el alivio del dolor con AINE (antiinflamatorios no esteroides) orales o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), inyección intraarticular (IA) con agentes tales como corticoesteroides y hialuronano, y abordajes quirúrgicos.

El daño articular, por ejemplo, una lesión articular aguda, tal como una rotura de menisco o ligamentos, o una fractura intraarticular, también puede provocar artritis, por ejemplo, artritis postraumática. Debido a que el cartílago articular tiene una capacidad limitada de reparación, incluso un pequeño daño indetectable a menudo puede empeorar con el tiempo y provocar OA. Los tratamientos actuales para la lesión articular pueden incluir cirugía y otros procedimientos invasivos centrados en la regeneración de las articulaciones dañadas, así como el tratamiento con agentes para reducir el dolor y la inflamación.

Las células madre mesenquimales (MSC, conforme a sus siglas en inglés) están presentes en el cartílago articular adulto y, luego del aislamiento, se pueden programar *in vitro* para pasar por la diferenciación en condrocitos y otros linajes de células mesenquimales, y se pueden usar para la regeneración del cartílago. En parte, el proceso está regulado por factores de crecimiento (TGF β , BMP), las condiciones séricas y el contacto de célula a célula.

El documento WO2011/008773 describe composiciones de péptidos y el uso de dichas composiciones para tratar o prevenir la artritis y la lesión articular, y para inducir la diferenciación de células mesenquimales en condrocitos. Además, el documento WO2012/129562 describe compuestos de moléculas pequeñas, composiciones y el uso de dichas composiciones para

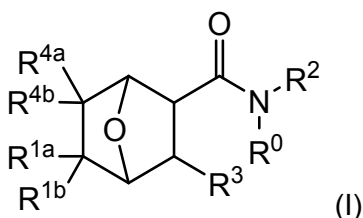
mejorar la artritis y la lesión articular y para inducir la diferenciación de células mesenquimales en condrocitos.

Aunque las técnicas quirúrgicas y la tecnología regenerativa han progresado en la restauración del cartílago, la ralentización de la degeneración y la mejora de la reparación del daño articular, existe una necesidad continua de mejorar las composiciones y los métodos para la regeneración efectiva del cartílago, el tratamiento del daño articular y la mejora o prevención de OA.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar o prevenir el daño articular resultante de una lesión articular y de la artritis.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero de dicho compuesto:



donde R⁰ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R² es fenilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros o un heterociclilo de 5 o 6 miembros, donde cada uno tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R² está no sustituido o sustituido;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R³ está no sustituido o sustituido;

R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo, -NR⁷R⁸ o -NR⁷-(CR⁹R¹⁰)₂₋₄-OR¹¹; o donde uno de R^{1a} y R^{1b} junto con uno de R^{4a} y R^{4b} forman un ciclopropilo con los dos átomos de carbono a los cuales dichos R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} están respectivamente unidos;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno de manera independiente hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R⁸ es hidrógeno, C₃₋₇ cicloalquilo o un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde dicho C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros de R⁸ está no sustituido o sustituido;

alternativamente, R⁵ y R⁶ o R⁷ y R⁸ junto con átomo de nitrógeno al cual están unidos en -NR⁵R⁶ o -NR⁷R⁸ respectivamente forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S;

siempre que R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} no pueden ser todos hidrógeno; y

adicionalmente siempre que cuando R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, o R^{4b} es C₁₋₆alquilo, el otro sustituyente en el mismo átomo de anillo de carbono no es hidrógeno.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o sus subfórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de dicho compuesto; y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto más, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o sus subfórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de dicho compuesto; y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Los compuestos de la invención, solos o en combinación con uno o más agentes
10 terapéuticamente activos, pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir daños o lesiones articulares agudas, tales como artritis (artrosis, artritis traumática, artritis reumatoide sistémica) o enfermedad degenerativa del disco. Además, los compuestos de la invención, solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos, pueden usarse para inducir la producción de cartílago hialino o para inducir la diferenciación de células progenitoras
15 condrogénicas en condrocitos maduros que producen matriz extracelular de cartílago hialino.

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sus subfórmulas (por ejemplo, Fórmula (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), (1F), (1G), (1H), (1I), (1J), (1K), (1L), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (2I), (2J), (2K), (2L)) y sus sales, así como todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y
20 enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluidas sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos que estimulan la producción de cartílago hialino en las articulaciones lesionadas.

25 En un aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos y composiciones para la reparación del cartílago. También se proporcionan composiciones y métodos para tratar, prevenir o mejorar la artritis o la lesión articular administrando un compuesto o una composición de la invención en una articulación, en un tejido de cartílago o en un tejido próximo al cartílago, o sistémicamente. Además, la invención proporciona composiciones y métodos para la inducción
30 de la diferenciación de progenitores condrogénicos en condrocitos hialinos normales.

Definiciones.

A los fines de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando corresponda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Como se usa en el presente documento, el término "C₁₋₆alcoxi" se refiere a un radical de la
35 fórmula -OR_a donde R_a es un radical C₁₋₆alquilo como se define generalmente con anterioridad. Ejemplos de C₁₋₆alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y hexoxi. La porción alquilo del alcoxi puede estar opcionalmente sustituida, y los sustituyentes incluyen aquellos descriptos para el grupo alquilo a continuación.

Como se usa en el presente documento, el término "C₁₋₆ alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El término "C₁₋₄alquilo" debe interpretarse
5 consecuentemente. Ejemplos de C₁₋₆alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo y 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo). Los sustituyentes típicos incluyen, sin limitación, halo, hidroxilo, alcoxi, ciano, amino, acilo, arilo, ariloalquilo, y cicloalquilo, o una heteroforma de uno de estos grupos, y donde cada uno de los cuales puede estar sustituido con sustituyentes que son apropiados para el grupo particular.

10 "Amino", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -NH₂. Cuando un amino se describe como "sustituido" u "opcionalmente sustituido", el término incluye NR'R" en donde cada R' y R" es independientemente H, o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, cicloalquilo, arilalquilo cicloalquilalquilo o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, arilalquilo o heteroformas de uno de estos
15 grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos aquí como adecuados para el grupo correspondiente. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir sus derivados protegidos. Los grupos protectores adecuados para restos amino incluyen acetilo, *ter*-butoxicarbonilo, *bencil*oxicarbonilo y similares.

20 Como se usa en el presente documento, el término "aminoC₁₋₆alquilo" se refiere a un radical C₁₋₆alquilo como se definió anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo C₁₋₆alquilo está reemplazado por un grupo amino primario. Los ejemplos representativos de aminoC₁₋₆alquilo incluyen, sin limitación, amino-metilo, 2-amino-etilo, 2-amino-propilo, 3-amino-propilo, 3-amino-pentilo y 5-amino-pentilo.

25 Como se usa en el presente documento, el término "C₁₋₄alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula -NH-R_a donde R_a es un radical C₁₋₄alquilo como se definió anteriormente.

"Aromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto en el que los átomos constituyentes forman un sistema de anillo insaturado, donde todos los átomos en el sistema de anillo están hibridados *sp*², y el número total de electrones pi es igual a 4*n* + 2. Un
30 anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo son solo átomos de carbono o pueden incluir átomos de carbono y no carbono (véase Heteroarilo).

"Arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un conjunto de anillo aromático monocíclico o policíclico que contiene 6-14 átomos de anillo, donde todos los átomos de anillo son átomos de carbono. Típicamente, el arilo es un sistema de anillo monocíclico de 6 miembros
35 (átomos de anillo), un sistema de anillo bicíclico de 10 a 12 miembros, o un sistema de anillo aromático tricíclico fusionado de 14 miembros. Los arilos de seis a catorce miembros incluyen, sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, azulenilo y antracenilo. Un arilo puede estar no sustituido o sustituido con 1-5 (como uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados de manera independiente

del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquenilo, C₁₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, tioC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alqueniloxi, C₁₋₄alquiniloxi, halógeno, C₁₋₄alquilocarbonilo, carboxi, C₁₋₄alcoxycarbonilo, amino, C₁₋₄alquiloamino, di-C₁₋₄alquiloamino, C₁₋₄alquiloaminocarbonilo, di-C₁₋₄alquiloaminocarbonilo, C₁₋₄alquilocarbonilamino, C₁₋₄alquilocarbonil(C₁₋₄alquilo)amino, sulfonilo, sulfamoílo, alquilsulfamoílo, C₁₋₄alquilaminosulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, donde cada uno de los sustituyentes mencionados con anterioridad puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de grupos halógeno, alquilo, hidroxilo o C₁₋₄alcoxi. Cuando un "arilo" es representado junto con otro radical como "ariloalquilo", "ariloxialquilo", "ariloxicarbonilo", "ariloxi-carbonilalquilo", la porción arilo tendrá el mismo significado que el descrito en la definición mociónada anteriormente de "arilo". "Bicíclico" o "biciclilo", como se usa aquí, se refiere a un conjunto de anillos de dos anillos, donde los dos anillos están fusionados entre sí, unidos por un enlace único, o unidos por dos átomos de puenteo. Los anillos pueden ser un carbociclilo, un heterociclilo, o una de sus mezclas.

"Anillo de puenteo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos policíclico donde dos átomos de anillo que son comunes a dos anillos no están directamente unidos entre sí. Uno o más anillos del sistema de anillos puede comprender además heteroátomos como átomos de anillo. Ejemplos no exclusivos de anillos de puenteo incluyen norbornanilo, oxabibiciclo[2.2.1]heptanilo, azabibiciclo[2.2.1]heptanilo, adamantanilo, y similares.

"Cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un radical que comprende un sistema de anillos hidrocarburo no aromático, saturado, policíclico, monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, puenteado o espiro de 3 a 14 miembros de anillo, donde todos los miembros de anillo son átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, y similares. Ejemplos de cicloalquilos bicíclicos incluyen biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.2.1]octanilo, bornilo, norbornanilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo tricíclicos incluyen, por ejemplo, adamantanilo. Un cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquiloimino, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquenilo, C₁₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄tioalquilo, C₁₋₄alqueniloxi, C₁₋₄alquiniloxi, halógeno, C₁₋₄alquilocarbonilo, carboxi, C₁₋₄alcoxycarbonilo, amino, C₁₋₄alquiloamino, di-C₁₋₄alquiloamino, C₁₋₄alquiloaminocarbonilo, di-C₁₋₄alquiloaminocarbonilo, C₁₋₄alquilocarbonilamino, C₁₋₄alquilocarbonil(C₁₋₄alquilo)amino, sulfonilo, sulfamoílo, alquilsulfamoílo, C₁₋₄alquiloaminosulfonilo, donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, residuos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi) puede estar adicionalmente sustituido con uno o más residuos seleccionados de manera independiente en cada aparición de grupos halógeno, hidroxilo o C₁₋₄alcoxi.

"Ciano", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -CN.

"Heteroátomo", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, sin limitación, nitrógeno, oxígeno y azufre.

5 "Heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de anillo monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, estable, que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos individualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heterociclilo puede estar enlazado por medio de un átomo de carbono o heteroátomo. Ejemplos de heterociclilo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetano, pirrolino, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropirano, morfolino o perhidroazepino". Un
10 heterociclilo puede estar no sustituido o sustituido con 1–5 sustituyentes (tales como uno, dos o tres), seleccionados, cada uno de manera independiente, de hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquiloimino, C_{1–4}alquilo, C_{1–4}alqueno, C_{1–4}alquino, C_{1–4}alcoxi, C_{1–4}tioalquilo, C_{1–4}alquenoilo, C_{1–4}alquinoilo, C_{1–4}alquilocarbonilo, carboxi, C_{1–4}alcoxycarbonilo, amino, C_{1–4}alquiloamino, di-C_{1–4}alquiloamino, C_{1–4}alquiloaminocarbonilo, di-C_{1–4}alquiloaminocarbonilo, C_{1–4}alquilocarbonilamino, C_{1–4}alquilocarbonil(C_{1–4}alquilo)amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilosulfamoilo, C_{1–4}alquiloaminosulfonilo, donde cada uno de los grupos hidrocarburo mencionados anteriormente (por ejemplo, residuos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi) puede estar adicionalmente sustituido con uno o más residuos seleccionados de manera independiente en cada aparición de grupos halógeno, hidroxilo o C_{1–4}alcoxi.

20 Hidroxi, como se usa en el presente documento, se refiere al radical –OH.

"Derivados protegidos", como se usa en el presente documento, se refiere a derivados de inhibidores en los cuales uno o más sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores, o en sí mismos, pueden ser activos como inhibidores. Ejemplos de grupos protegidos incluyen, sin limitación, acetilo, tetrahidropirano, metoximetil éter, β-metoxietoximetil éter, p-metoxibencilo, metilotiometil éter, pivaloilo, silil éter, carbobencilo, bencilo, ter-butoxicarbonilo, p-metoxifenilo, 9-fluorenilmetilooxycarbonilo, acetales, cetales, acilales, ditianos, metil ésteres, bencil ésteres, ter-butil ésteres, y silil ésteres. Un listado abarcativo de grupos protectores adecuados puede hallarse en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley &
30 Sons, Inc. 1999.

"No sustituido o sustituido" u "opcionalmente sustituido", como se usa en este documento, indica el sustituyente unido en la valencia disponible de un grupo o radical nombrado. "No sustituido" como se usa en este documento indica que el grupo o radical nombrado no tendrá otros sustituyentes no hidrógeno. "Sustituido" u "opcionalmente sustituido", como se usa en el
35 presente documento, indica que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno disponibles del grupo o radical nombrado ha sido (o puede ser) reemplazado por un sustituyente que no es hidrógeno. A menos que se especifique lo contrario, ejemplos de sustituyentes pueden incluir, sin limitación, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, C_{1–6}alcoxi, arilo de 6 a 10 miembros,

heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, C₁₋₆alquiloamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, hidroxialquilo, carbonilC₁₋₆alquilo, tiocarbonilC₁₋₁₀alquilo, sulfoniloC₁₋₆alquilo, sulfiniloC₁₋₆alquilo, C₁₋₁₀azaalquilo, iminoC₁₋₆alquilo, cicloalquiloC₁₋₆alquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquiloC₁₋₆alquilo de 4 a 15 miembros, ariloC₁₋₆alquilo de 6 a 10 miembros, heteroariloC₁₋₆alquilo de 5 a 10 miembros, bicicloariloC₁₋₆alquilo de 10 a 12 miembros, heterobicicloariloC₁₋₆alquilo de 9 a 12 miembros, cicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterociclilo de 4 a 12 miembros, bicicloalquilo de 9 a 12 miembros, heterobicicloalquilo de 3 a 12 miembros, arilo de 6 a 12 miembros, y heteroarilo de 5 a 12 miembros.

10 "Sulfonilo", como se usa en el presente documento, significa el radical $-S(O)_2-$. Se observa que el término "sulfonilo", cuando se refiere a un sustituyente monovalente, puede referirse alternativamente a un grupo sulfonilo sustituido, $-S(=O)_2R$, donde R es hidrógeno o un sustituyente no hidrógeno en el átomo de azufre que forma diferentes grupos sulfonilo que incluyen ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

15 Cualquier definición en este documento puede usarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquier definición de este tipo es el que se une al resto parental. Por ejemplo, el grupo compuesto alcoxialquilo representará un grupo alcoxi unido a la molécula parental a través de un grupo alquilo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "condrocitos" se refiere a células de cartílago diferenciadas. Los condrocitos producen y mantienen la matriz cartilaginosa que está compuesta de colágeno y proteoglicanos. Los condrocitos se derivan de la diferenciación de las células progenitoras condrogénicas (CPC). La diferenciación es el proceso en que se forma un tipo celular especializado a partir de un tipo celular menos especializado, por ejemplo, un
25 condrocito de una célula progenitora condrogénica (CPC).

Como se usa en este documento, el término "agente de diferenciación de condrocitos" se refiere a un agente que induce a las células condrogénicas a diferenciarse en condrocitos maduros, que luego sintetizan la matriz extracelular del cartílago (ECM).

30 Como se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a primates (p. ej., humanos, hombres o mujeres), perros, conejos, cobayos, cerdos, ratas y ratones. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En otras formas de realización más, el sujeto es un humano.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una afección, un síntoma o trastorno o enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

35 Como se usa en el presente documento, el término "tratar", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de sus síntomas clínicos);

o aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o el trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles para el paciente.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno, o retrasar el inicio o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en este documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de un actividad enzimática o proteica, o la mejora de los síntomas, el alivio de afecciones, el retraso o la demora de la progresión de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una forma de realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar por lo menos parcialmente el daño articular resultante de una lesión articular y de la artritis. En otra forma de realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, a un tejido, a un material biológico no celular, o a un medio, es eficaz para promover la condrogénesis.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" más "mejorar" y "mejora" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología, afección o síntoma (por ejemplo, dolor), incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo, como la reducción; remisión; disminución de los síntomas, o hacer que el síntoma, la lesión, la patología o la afección sean más tolerables para el paciente; la disminución de la frecuencia o duración del síntoma o la afección; o, en algunas situaciones, la prevención de la aparición del síntoma o de la afección. El tratamiento o la mejora de los síntomas pueden sustentarse en cualquier parámetro objetivo o subjetivo, incluido, por ejemplo, el resultado de un examen físico.

Como se usa en el presente documento, "administrar" se refiere a la administración a una articulación específica.

Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia útil en la preparación o el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, solventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tamponantes adecuados, emulsionantes, agentes

retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes y sus combinaciones, como conocerán los expertos en la técnica (ver, para ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049–1070).

Como se usa en este documento, los términos "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse de manera de cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario aquí, o que sea claramente contradicho por el contexto.

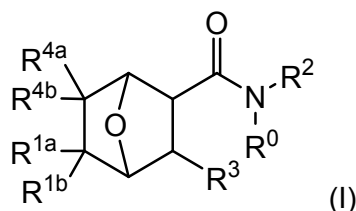
Descripción de formas de realización preferidas.

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar o prevenir el daño articular resultante de una lesión articular y de la artritis.

En el presente documento se describen diversas formas de realización enumeradas de la invención. Las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente.

Forma de realización 1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto:



donde R⁰ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R² es fenilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros o un heterociclilo de 5 o 6 miembros, donde cada uno tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R² está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C₁₋₆alquilo, sustituido con halo C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, sustituido con halo C₁₋₆alcoxi, ciano, C₁₋₆alquilosulfonilo, fenilo no sustituido o sustituido con halo;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R³ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C₁₋₆alquilo, sustituido con halo C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi o –NR⁵R⁶;

R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo, –NR⁷R⁸ o –NR⁷–(CR⁹R¹⁰)₂₋₄–OR¹¹; o donde uno de R^{1a} y R^{1b} junto con uno de R^{4a} y R^{4b} forman un ciclopropilo con los dos átomos de carbono a los cuales dichos R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} están respectivamente unidos;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno de manera independiente hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

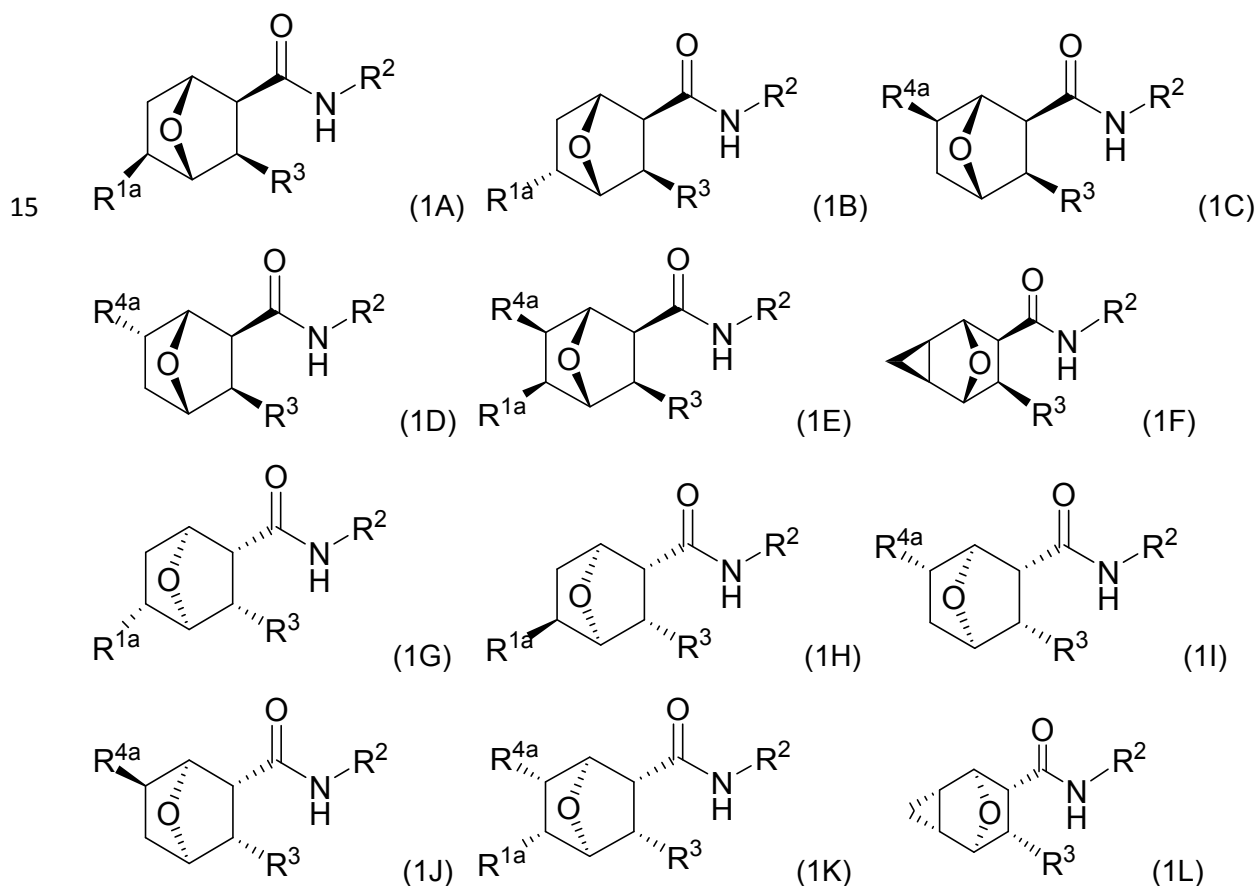
R⁸ es hidrógeno, C₃₋₇ cicloalquilo o un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde dicho C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros de R⁸ está no sustituido o sustituido con hidroxilo o C₁₋₆ alquilo;

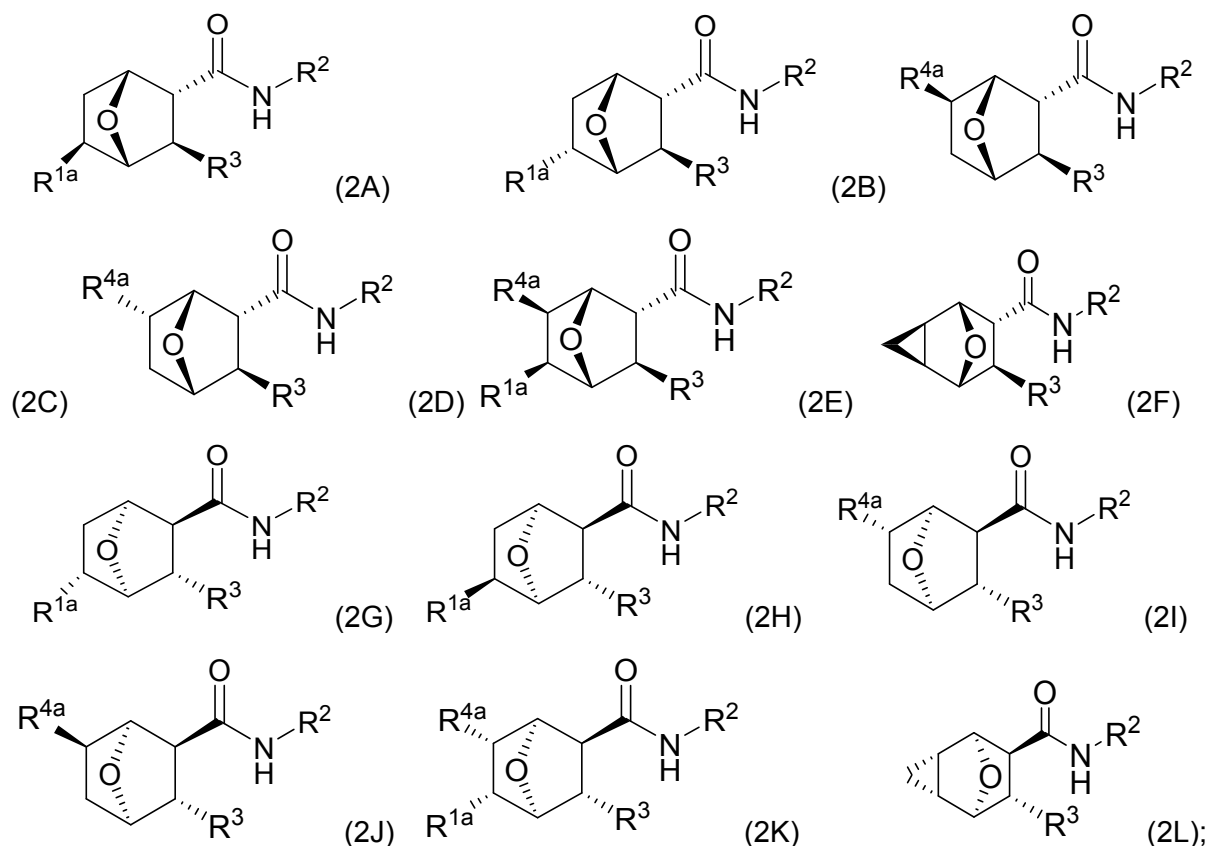
5 alternativamente, R⁵ y R⁶ o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos en -NR⁵R⁶ o -NR⁷R⁸ respectivamente forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S;

siempre que R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} no pueden ser todos hidrógeno; y

10 adicionalmente siempre que cuando R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, o R^{4b} es C₁₋₆alquilo, el otro sustituyente en el mismo átomo de anillo de carbono no es hidrógeno.

Forma de realización 2. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 1, seleccionado de Fórmula (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), (1F), (1G), (1H), (1I), (1J), (1K), (1L), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (2I), (2J), (2K) y (2L), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus estereoisómeros;





5 Forma de realización 3. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 2, seleccionado de:

- (a) Fórmula (1A) o (2A);
- (b) Fórmula (1B) o (2B);
- (c) Fórmula (1C) o (2C);
- 10 (d) Fórmula (1D) o (2D);
- (e) Fórmula (1E) o (2E);
- (f) Fórmula (1F) o (2F);
- (g) Fórmula (1G) o (2G)
- (h) Fórmula (1H) o (2H);
- 15 (i) Fórmula (1I) o (2I);
- (j) Fórmula (1J) o (2J);
- (k) Fórmula (1K) o (2K); y
- (l) Fórmula (1L) o (2L);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o uno de sus estereoisómeros, donde
20 los diversos sustituyentes son como se definen en cualquiera de las formas de realización anteriores.

Forma de realización 3A. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1A) o Fórmula (2A).

Forma de realización 3B. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de
25 Fórmula (1B) o Fórmula (2B).

Forma de realización 3C. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1C) o Fórmula (2C).

Forma de realización 3D. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1D) o Fórmula (2D).

5 Forma de realización 3E. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1E) o Fórmula (2E).

Forma de realización 3F. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1F) o Fórmula (2F).

10 Forma de realización 3G. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1G) o Fórmula (2G).

Forma de realización 3H. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1H) o Fórmula (2H).

Forma de realización 3I. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1I) o Fórmula (2I).

15 Forma de realización 3J. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1J) o Fórmula (2J).

Forma de realización 3K. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1K) o Fórmula (2K).

20 Forma de realización 3L. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 3, de Fórmula (1L) o Fórmula (2L).

Forma de realización 4. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 2, seleccionado de Fórmula (1A), (1C), (1E), (1F), (1G), (1I), (1L), (1K), (2A), (2C), (2E), (2F), (2G), (2I), (2K) y (2L), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus estereoisómeros.

25 Forma de realización 5. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 2, seleccionado de Fórmula (1A), (1C), (1G), (1L), (2A), (2C), (2G) y (2L), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus estereoisómeros; donde los diversos sustituyentes son como se definen en cualquiera de las formas de realización anteriores. En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{4a} son hidroxilo.

30 Forma de realización 5A. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 5, seleccionado de Fórmula (1A), (1G), (2A) y (2G), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde los diversos sustituyentes son como se definen en cualquiera de las formas de realización anteriores. En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{4a} son hidroxilo.

35 Forma de realización 5B. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 5, de Fórmula (2A) o (2G), o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde los diversos sustituyentes son como se definen en cualquiera de las formas de realización anteriores. En algunas formas de realización, R^{1a} y R^{4a} son hidroxilo.

Forma de realización 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} , y R^{4b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi,

- 5 $-NR^7R^8$ o $-NR^7-(CR^9R^{10})_{2-4}-OR^{11}$; o donde uno de R^{1a} y R^{1b} junto con uno de R^{4a} y R^{4b} forman un ciclopropilo con los dos átomos de carbono a los cuales dichos R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} y R^{4b} están respectivamente unidos.

- Forma de realización 7. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde uno de R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno, y el otro es hidroxilo, fluoro, metoxi, metiloamino, (2-hidroxietilo)amino, di-
10 metiloamino, morfolin-4-ilo, metilo, ((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino) o (3-hidroxiciclobutilo)amino.

- Forma de realización 8. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde uno de R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno, y el otro, hidroxilo; y R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno.
15

Forma de realización 9. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 4 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde R^{1a} y R^{1b} are hidrógeno, y uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno, y el otro es hidroxilo o flúor.

- Forma de realización 10. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde uno de R^{1a} y R^{1b} y uno de R^{4a} y R^{4b} junto con los átomos de anillo de carbono forman un ciclopropilo fusionado al anillo bicíclico.
20

- Forma de realización 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde R^2 es fenilo, piridilo, pirazolilo, tiazolilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido con halo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi sustituido con halo, ciano, C_{1-6} alquilosulfonilo, fenilo no sustituido o sustituido con halo.
25

- Forma de realización 11A. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 11, donde R^2 es fenilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y fenilo sustituido con halo.
30

Forma de realización 11B. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 11, donde R^2 es piridilo sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo.

- Forma de realización 11C. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 11, donde R^2 es pirazolilo o tiazolilo, cada uno, sustituido con metilo.
35

Forma de realización 11D. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 11, donde R^2 es piridinilo sustituido con metilosulfonilo.

Forma de realización 12. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde R² es seleccionado de:

fenilo sustituido con 3,4-dicloro; 2-trifluorometilo; 3-trifluorometilo; 3-ciano-4-cloro; 2-ciano-4-cloro; 3-fluoro-4-cloro; 3-trifluorometoxi; 3-fluoro-4-trifluorometoxi; o 3-cloro-4-(2-fluorofenilo);

piridin-4-ilo sustituido con 6-metoxi o 2-trifluorometilo;

piridin-3-ilo sustituido con 5,6-dicloro; 6-metoxi; 5-cloro-6-metilo o 5-trifluorometilo-6-metilo;

piridin-2-ilo sustituido con 4,5-dicloro;

1H-pirazol-3-ilo sustituido con 1-metilo;

tiazol-2-ilo sustituido con 5-metilo; y

piperidin-4-ilo sustituido con 1-metilosulfonilo.

Forma de realización 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde R³ es piridilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con halo, C₁₋₆alcoxi o -NR⁵R⁶.

Forma de realización 13A. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 13, donde R³ es piridilo no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de flúor, trifluorometilo, metilo y metoxi.

Forma de realización 13B. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 13, donde R³ es pirimidilo no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de flúor, trifluorometilo, metilo, amino, di-metilamino y morfolinilo. Forma de realización 13C. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 13, donde R³ es 1-metilo-1H-pirazo-4-ilo o 1-metilo-1H-pirazol-3-ilo.

Forma de realización 14. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 13, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde R³ es seleccionado de:

4-piridilo no sustituido o sustituido con 2-metilo; 2-trifluorometilo; 2-metoxi; 2-amino; 2-fluoro; 2,3-difluoro; o 2,5-difluoro;

3-piridilo no sustituido o sustituido con 6-metilo; 6-metoxi; o 5,6-dicloro;

2-piridilo sustituido con 6-trifluorometilo;

pirimidin-5-ilo no sustituido o sustituido con 2-fluoro, 2-metilo, 2-amino, 2-trifluorometilo, 2-morfolinilo o 2-di-metiloamino;

pirimidin-4-ilo sustituido con 2-metilo; y

1H-pirazol-4-ilo o 1H-pirazolil-3-ilo sustituido con 1-metilo. Forma de realización 15.

Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente

aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde el compuesto es seleccionado de compuestos 1–181 en la Tabla 3.

Forma de realización 15A. Un compuesto de acuerdo con la Forma de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto; donde el compuesto es seleccionado de:

(1R,2S,3S,4R,5S)–5–hidroxi–3–(piridin–4–il)–N–(3–(trifluorometilo)fenilo)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida;

1S,2S,4R,5R,6S,7S)–N–(3,4–diclorofenilo)–7–(pirimidin–5–il)–8–oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano–6–carboxamida;

(1R,2R,4S,5S,6R,7R)–N–(5,6–dicloropiridin–3–il)–7–(piridin–4–il)–8–oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano–6–carboxamida;

(1R,2S,3S,4R,5S)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–hidroxi–3–(piridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida;

(1R,2S,3S,4R,5S)–N–(3,4–diclorofenilo)–3–(2–fluoropiridin–4–il)–5–hidroxi–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida;

(1R,2S,3S,4R,5S)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–hidroxi–3–(2–metilopiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida;

(1R,2R,3S,4R,5S)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–hidroxi–3–(2–metilopiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida;

(1R,2R,3S,4R,5S)–N–(5,6–dicloropiridin–3–il)–3–(2–fluoropiridin–4–il)–5–hidroxi–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida;

(1R,2R,3S,4R,5S)–N–(3,4–diclorofenilo)–3–(2–fluoropiridin–4–il)–5–hidroxi–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida; y

(1S,2R,3S,4R,5S,6R)–N–(3,4–diclorofenilo)–5,6–dihidroxi–3–(2–metilopiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida.

Forma de realización 16. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la Forma de realización 15 o 15A, donde dicho compuesto es un monohidrato.

Forma de realización 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores 1–16 y subformas de realización, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Forma de realización 18. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización anteriores 1–16 y subformas de realización, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Forma de realización 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1–16 y subformas de realización, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus enantiómeros, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente

terapéutico; para el uso en el tratamiento, la mejora o la prevención de la artritis o la lesión articular en un mamífero; o para la reparación de cartílago.

5 Forma de realización 20. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1–16 y subformas de realización, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus enantiómeros, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para la artritis o el daño articular, o para la reparación del cartílago.

10 Forma de realización 21. Un método de tratamiento, mejora o prevención de la artritis o el daño articular, o para la reparación del cartílago, en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1–16 y subformas de realización, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico, de modo de tratar, mejorar o prevenir la artritis o el daño articular, o reparar el cartílago en dicho mamífero.

15 Forma de realización 22. El compuesto de acuerdo con la Forma de realización 19, el uso de acuerdo con la Forma de realización 20, o el método de acuerdo con la Forma de realización 21, en donde la artritis es artrosis, artritis traumática o artritis autoinmunitaria.

Forma de realización 23. El método de acuerdo con la Forma de realización 21, donde dicho compuesto se administra por vía oral.

20 Forma de realización 24. Un método para inducir la producción de cartílago hialino o un método para inducir la diferenciación de células progenitoras condrogénicas en condrocitos maduros, que comprende poner en contacto células progenitoras condrogénicas con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 1–16 y subformas de realización, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, de modo de inducir la diferenciación de células progenitoras de condrocitos en condrocitos maduros que producen matriz extracelular de cartílago hialino.

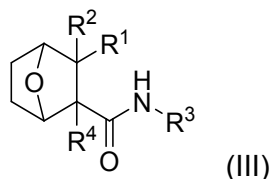
Forma de realización 25. El método de acuerdo con la Forma de realización 24, en el que dicha etapa de contacto se realiza *in vitro* o *in vivo* en un mamífero; y cuando es *in vivo*, las células madre están presentes en el mamífero.

30 Forma de realización 26. El método de acuerdo con la Forma de realización 24 o 25, en el que dicha etapa de contacto tiene lugar en una matriz o un andamio biocompatible.

Forma de realización 27. El compuesto de acuerdo con la Forma de realización 19, el uso de acuerdo con la Forma de realización 20, o el método de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 21–26, donde dicho segundo agente terapéutico es un agente de diferenciación de condrocitos.

35 Forma de realización 28. El compuesto de acuerdo con la Forma de realización 19, el uso de acuerdo con la Forma de realización 20, o el método de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 21–26, en el que dicho segundo agente terapéutico se selecciona de proteína 3 de tipo angiopoyetina (ANGPTL3), factor de crecimiento insulínico (IGF1), SM04690,

inhibidor de la quinasa Janus, calcitonina de salmón oral, SD 6010, vitamina D3, hidrolizado de colágeno, proteína morfogenética ósea 7 (BMP7), acetato de rusalatida, insaponificables de soja de palta (ASU), un esteroide, un agente antiinflamatorio no esteroide (AINE), ácido hialurónico, kartogenina, TPX-100 y un compuesto que tiene la Fórmula (II):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus estereoisómeros, donde

R¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y R¹ está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, ciano, C₁₋₆alquilo, C₁₋₄haloalquilo, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -NR^{14a}R^{14b}, heterociclilo de 5 y 6 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5 y 6 miembros;

donde R¹³ es C₁₋₆alquilo o amino; R^{14a} y R^{14b} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, -C(O)R¹⁵, y -C(O)OR¹⁵; y R¹⁵ es C₁₋₄alquilo; y

donde dicho sustituyente heterociclilo, fenilo, o heteroarilo de R¹ está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, hidroxilo, y C₁₋₆alquilo;

R³ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; y R³ está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, ciano, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆haloalcoxi, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, heterociclilo de 5 y 6 miembros, y fenilo; donde R¹⁶ es C₁₋₆alquilo; y dicho heterociclilo o fenilo de R³ está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de halo y ciano;

R² y R⁴ son de manera independiente hidrógeno o C₁₋₆alquilo; o R² y R⁴ tomados juntos forman un ciclopropilo fusionado al anillo bicíclico, o R² y R⁴ tomados juntos forman un enlace, de modo de producir un doble enlace entre los dos carbonos a los cuales R² y R⁴ están unidos.

Forma de realización 29. El compuesto de acuerdo con la Forma de realización 19, el uso de acuerdo con la Forma de realización 20, o el método de acuerdo con cualquiera de las Formas de realización 21-26, donde dicho compuesto que tiene la Fórmula (II) es seleccionado de:

(1R,2S,3R,4S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(1S,2R,3R,4R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

(1S,2S,3R,4R)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida

(1R,2S,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida

N-(2-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-4-il)-3-(1H-pirazol-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida

(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida

5 (1S,2S,3R,4R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida

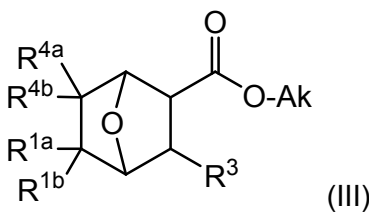
(1R,2R,3S,4S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida

10 (1R,2R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-4-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-2-carboxamida

(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida; y

N-(2,2'-difluoro-[1,1'-bifenilo]-4-il)-3-(pirazin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida.

15 Forma de realización 30. Un compuesto que tiene Fórmula (III):



donde Ak es C₁₋₆ alquilo;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R³ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
20 manera independiente de halo, C₁₋₆alquilo, sustituido con halo C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi o -NR⁵R⁶;

R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo, -NR⁷R⁸ o -NR⁷-(CR⁹R¹⁰)₂₋₄-OR¹¹; o donde uno de R^{1a} y R^{1b} junto con uno de R^{4a} y R^{4b} forman un ciclopropilo con los dos átomos de carbono a los cuales dichos R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} están respectivamente unidos;

25 R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno de manera independiente hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R⁸ es hidrógeno, C₃₋₇ cicloalquilo o un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde dicho C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros de R⁸ está no sustituido o sustituido con hidroxilo o C₁₋₆ alquilo;

alternativamente, R⁵ y R⁶ o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos
30 en -NR⁵R⁶ o -NR⁷R⁸ respectivamente forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S;

siempre que R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} no pueden ser todos hidrógeno; y

adicionalmente siempre que cuando R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, o R^{4b} es C₁₋₆alquilo, el otro sustituyente en el mismo átomo de anillo de carbono no es hidrógeno.

De acuerdo con la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como sus mezclas, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, de acuerdo con el número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende abarcar todos dichos estereoisómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas y las formas ópticamente puras. Los estereoisómeros ópticamente activos (*R*) y (*S*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Cualquier átomo asimétrico (p. ej., carbono o similar) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50% de exceso enantiomérico, por lo menos 60% de exceso enantiomérico, por lo menos 70% de exceso enantiomérico, por lo menos 80% de exceso enantiomérico, por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con enlaces dobles insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*–(*Z*) o *trans*–(*E*).

Por consiguiente, como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede presentarse en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o sus mezclas, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los anteriores.

Cualquier mezcla de estereoisómeros resultante puede separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros puros o sustancialmente puros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también

pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, conforme a sus siglas en inglés) usando un adsorbente quiral.

A menos que se indique lo contrario, un compuesto representado en este documento como un estereoisómero único incluye una mezcla enantiomérica (por ejemplo, el enantiómero del compuesto representado y las mezclas de los enantiómeros). Además, cuando un compuesto se describe como un solo regioisómero, se entiende que una muestra del compuesto aún puede contener pequeñas cantidades del otro regioisómero, y también puede existir como una mezcla enantiomérica. Típicamente, cuando un compuesto se describe como un solo regioisómero o enantiómero, la estructura especificada representa por lo menos el 90% en peso del peso total del compuesto representado más sus isómeros; preferentemente, el isómero, diastereómero o enantiómero especificado representa por lo menos el 95% en peso del peso total, incluidos otros isómeros.

Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas de los compuestos marcadas isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente el deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada, o requisitos de dosificación reducidos, o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de deuterio puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en el presente documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Debe entenderse que el término "factor de enriquecimiento isotópico" puede aplicarse a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para deuterio.

Otros ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como

^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 , respectivamente. Por consiguiente, debe entenderse que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, que incluyen, por ejemplo, isótopos radiactivos, como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que se encuentran presentes isótopos no radiactivos, como ^2H y ^{13}C .

5 Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, conforme a sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, conforme a sus siglas en inglés) incluidos los ensayos de distribución de tejido de fármacos o sustratos, o en el tratamiento
10 radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que acompañan, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar
15 del reactivo no marcado.

Los compuestos de la presente invención se obtienen o bien en forma libre, o como una de sus sales. Como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o una sal de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales
20 farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológica o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

25 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido
30 malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales
35 incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar

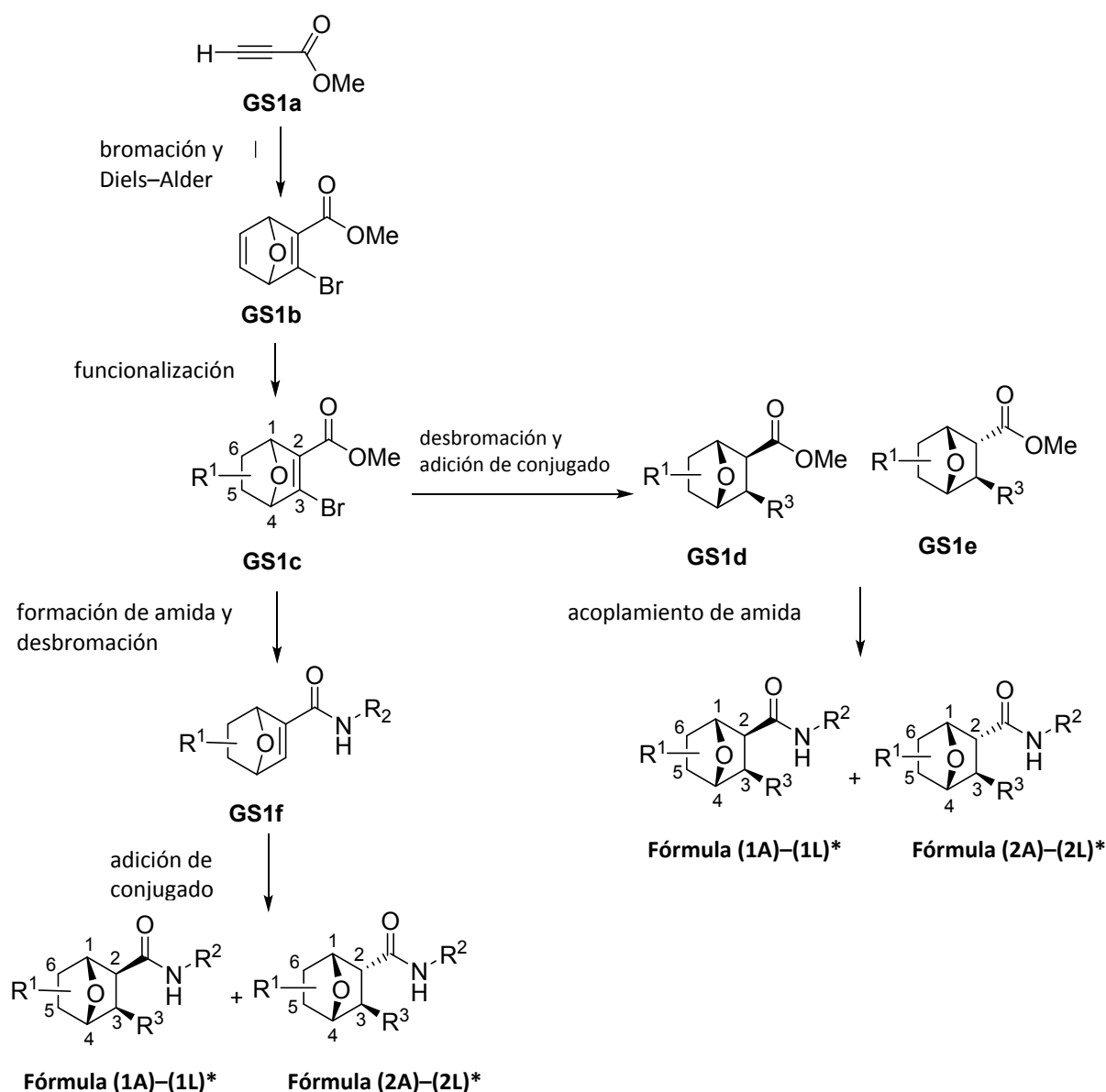
las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, 10 malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, nafatoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

Procesos para la preparación de compuestos de la invención.

15 Todos los métodos descritos en este documento pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario o que se contradiga claramente en el contexto.

Los compuestos de Fórmula (1A)–(1L) y de Fórmula (2A)–(2L) pueden prepararse como se ilustra generalmente en los Esquemas 1–7, donde R¹ abarca grupos R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} que están unidos a los carbonos de anillo 5 o 6; Ar contempla grupos R³ arilo y heteroarilo; y R^{1a}, R^{1b}, R², 20 R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵ y R⁶ se definen como anteriormente. En los esquemas a continuación, la Fórmula representada como Fórmula (1A)–(1L)* y Fórmula (2A)–(2L)* incluye una mezcla de las fórmulas que se muestran, y sus correspondientes enantiómeros y regioisómeros.

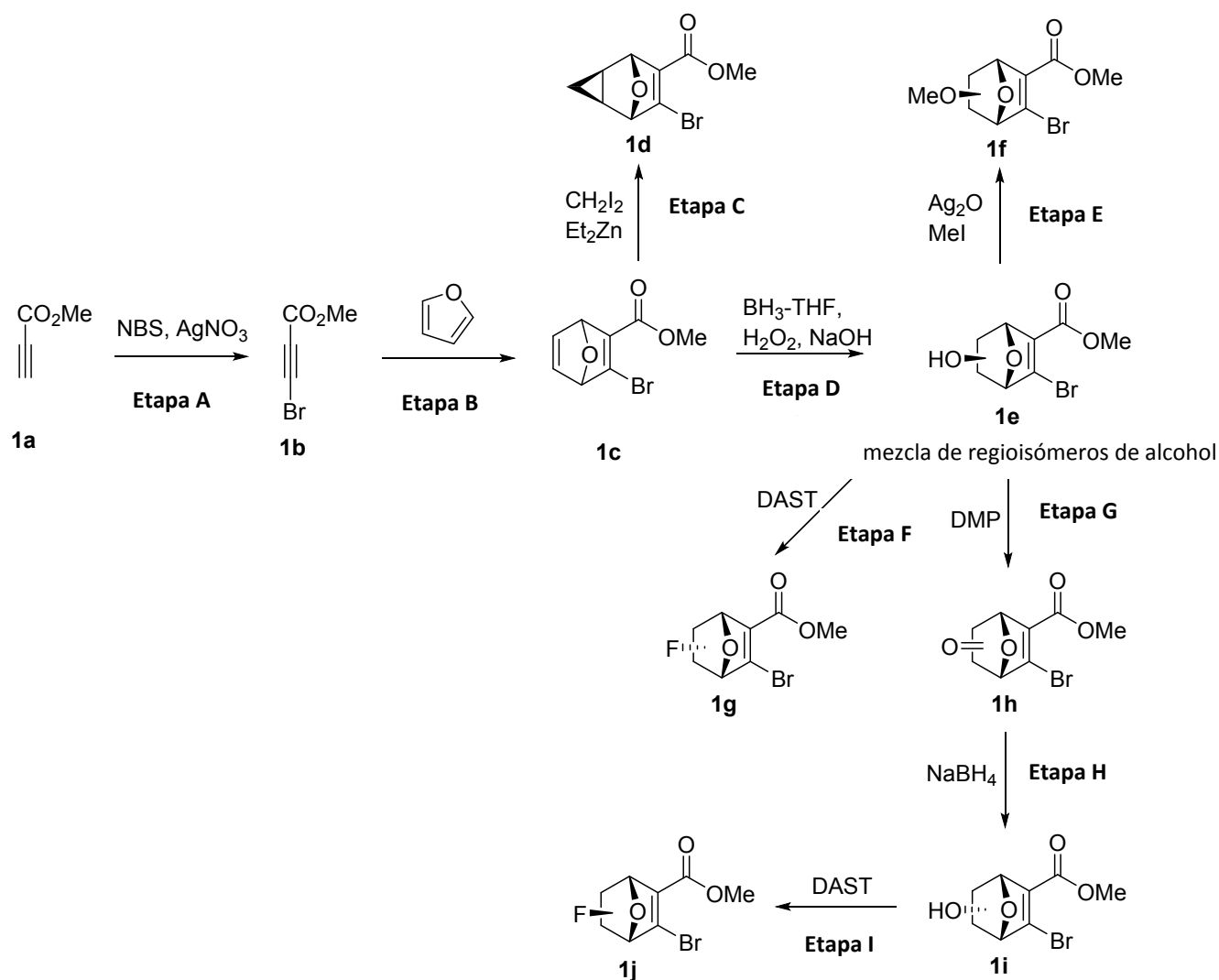


Esquema 1

Intermediario **GS1b** puede prepararse a partir de metil propiolato comercialmente disponible, **GS1a**, mediante la bromación y la reacción de Diels–Alder con furano. El

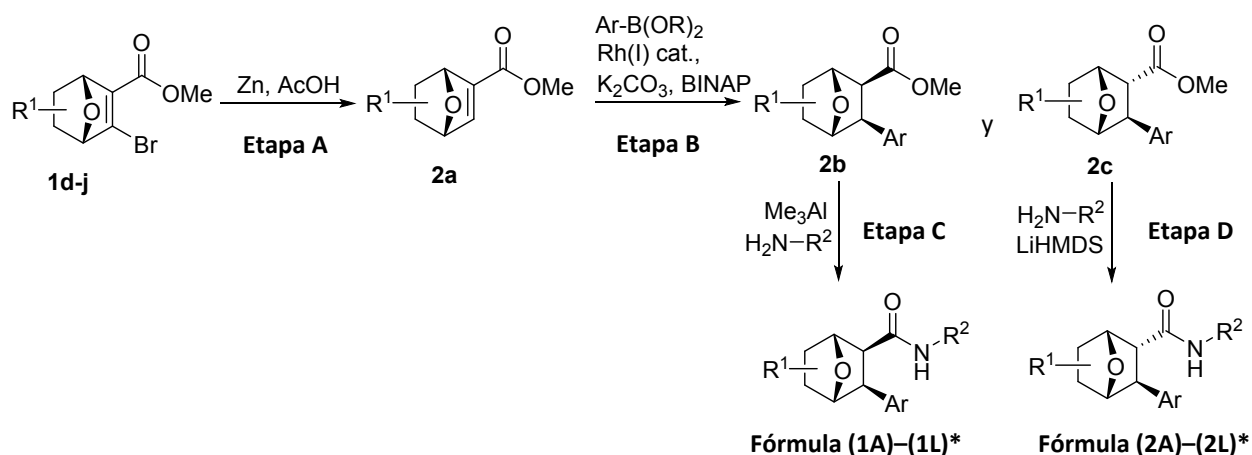
5 intermediario **GS1c** puede prepararse mediante la funcionalización de **GSb1** utilizando reacciones que incluyen, sin limitación, ciclopropanación e hidroboración/oxidación, seguido de funcionalización adicional incluida la metilación, fluoración, oxidación y reducción. Los Intermediarios **GS1d** y **GS1e** pueden prepararse a partir de **GS1c** mediante la desbromación y la adición de conjugado. La subsiguiente formación de amida puede lograr compuestos de

10 Fórmula (1A)–(1L)* y Fórmula (2A)–(2L)*. Alternativamente, la formación de enlace de amida y la desbromación de **GS1c** pueden lograr **GS1f**, que, luego de la adición de conjugado, puede proporcionar compuestos de Fórmula (1A)–(1L)* y Fórmula (2A)–(2L)*.

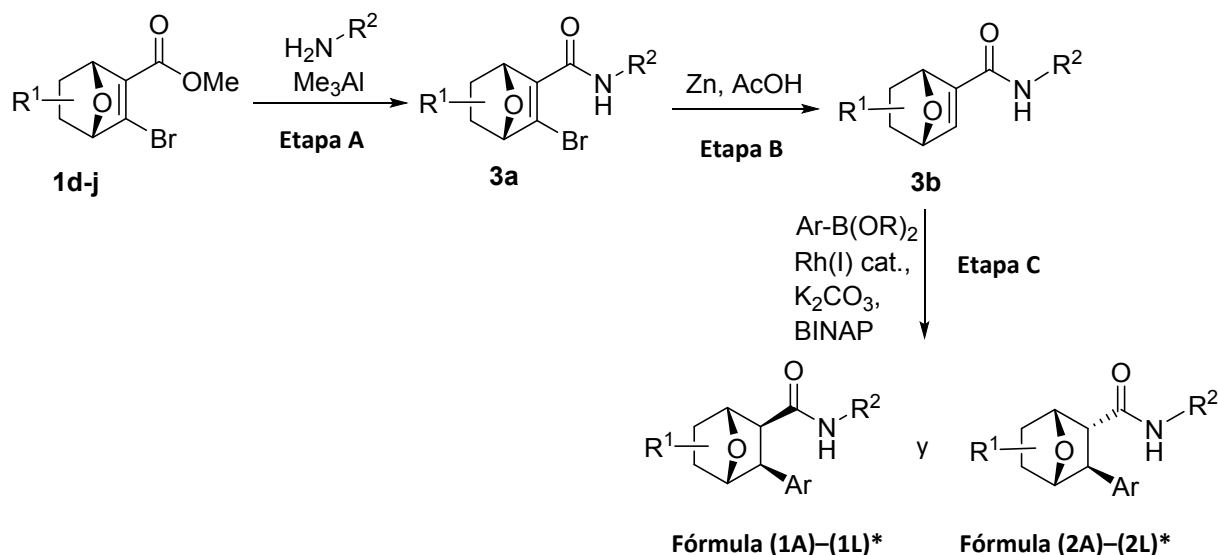


Esquema 2

En el Esquema 2, la bromación de propiolato de metilo, **1a**, usando N-bromosuccinimida o un reactivo de bromación similar en presencia de un catalizador de plata tal como nitrato de plata proporcionó el intermedio **1b**. La cicloadición de Diels–Alder de **1b** en exceso de furano con calentamiento suave (aprox. 80°C) proporcionó el intermedio **1c**. La ciclopropanación de **1c** usando dietilzinc y diyodometano proporcionó el intermedio **1d**. La hidrobromación de **1c** usando complejo de borano–tetrahydrofurano seguido de la oxidación con peróxido de hidrógeno proporcionó el intermedio **1e** como una mezcla de regioisómeros de alcohol. La metilación de **1e** usando óxido de plata y yodometano proporcionó **1f** como una mezcla de regioisómeros de metoxi. La fluoración de **1e** usando DAST proporcionó **1g** como una mezcla de regioisómeros de flúor. La oxidación de **1e** usando DMP proporcionó **1h** como una mezcla de regioisómeros de cetona. La reducción de **1h** con borohidruro de sodio proporcionó **1i** como una mezcla de regioisómeros de alcohol. La fluoración de **1i** usando DAST proporcionó **1j** como una mezcla de regioisómeros de flúor.

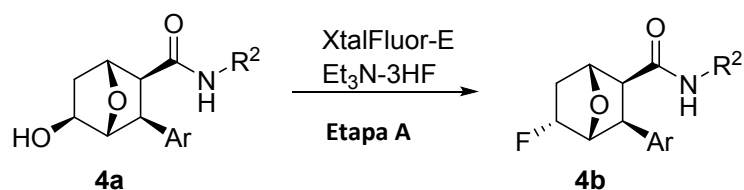


En el esquema 3, la desbromación del intermedio **1d-j** usando zinc y ácido acético proporcionó **2a** como una mezcla de regioisómeros. La reacción de adición de conjugado 1,4 de **2a** usando un éster o ácido aril borónico con un catalizador de rodio en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un ligando tal como BINAP proporcionó **2b** y **2c** como mezclas de regioisómeros. La formación de enlaces amida usando **2b**, trimetilaluminio y una amina o anilina proporcionó compuestos de Fórmula (1A)–(1L)* como una mezcla de regioisómeros. La formación de enlaces amida usando **2c**, LiHMDS y una amina o anilina proporcionó compuestos de Fórmula (2A)–(2L)* como una mezcla de regioisómeros.



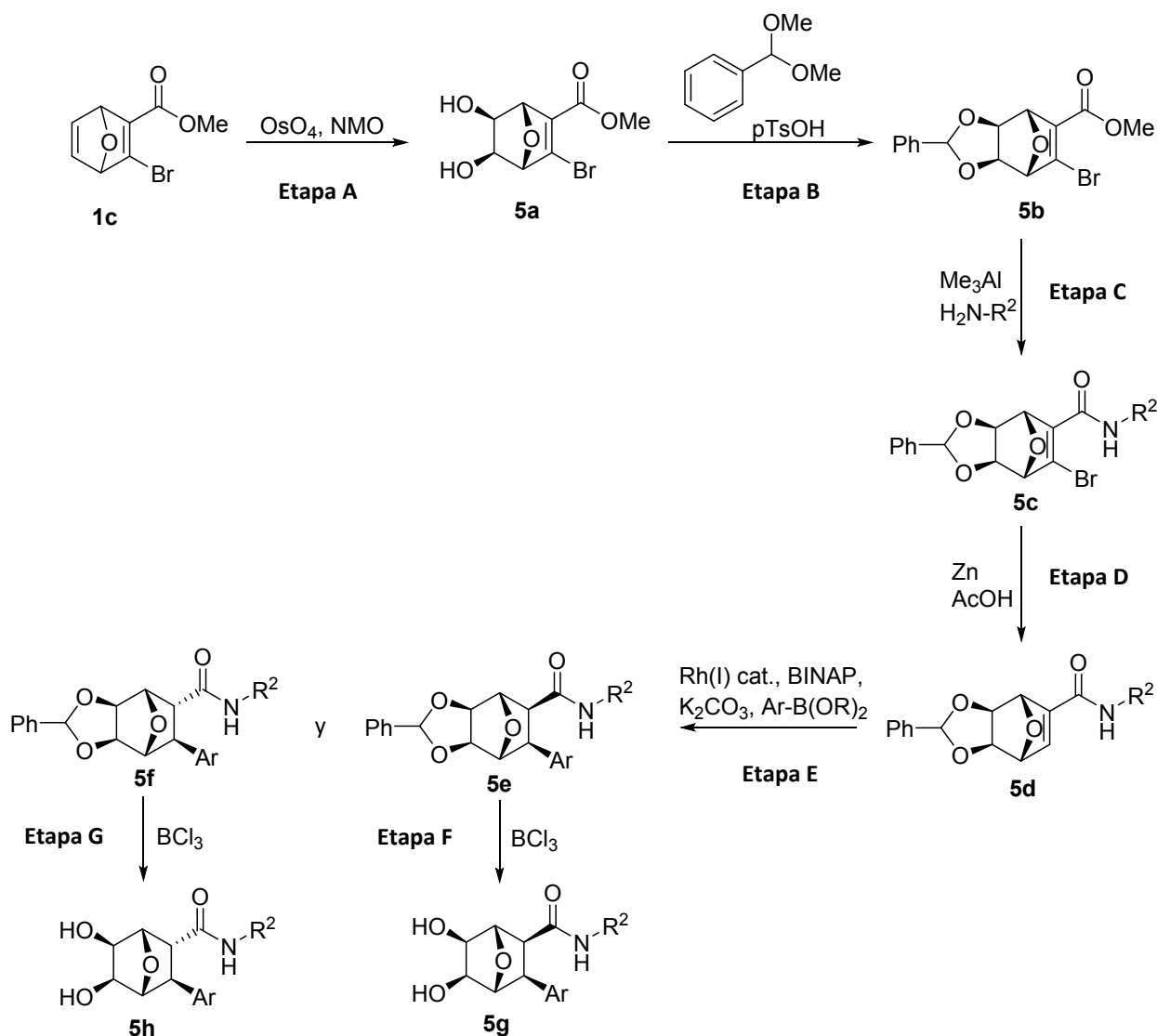
En el Esquema 4, la formación de enlaces amida usando **1d-j**, trimetilaluminio y una anilina proporcionó **3a** como una mezcla de regioisómeros. La desbromación del intermediario **3a** usando zinc y ácido acético proporcionó **3b** como una mezcla de regioisómeros. La reacción de adición de conjugado 1,4 de **3b** usando un éster o ácido aril borónico con un catalizador de rodio en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un ligando tal como BINAP

proporcionó compuestos de Fórmula (1A)–(1L)* y Fórmula (2A)–(2L)* como mezclas de regioisómeros.



Esquema 5

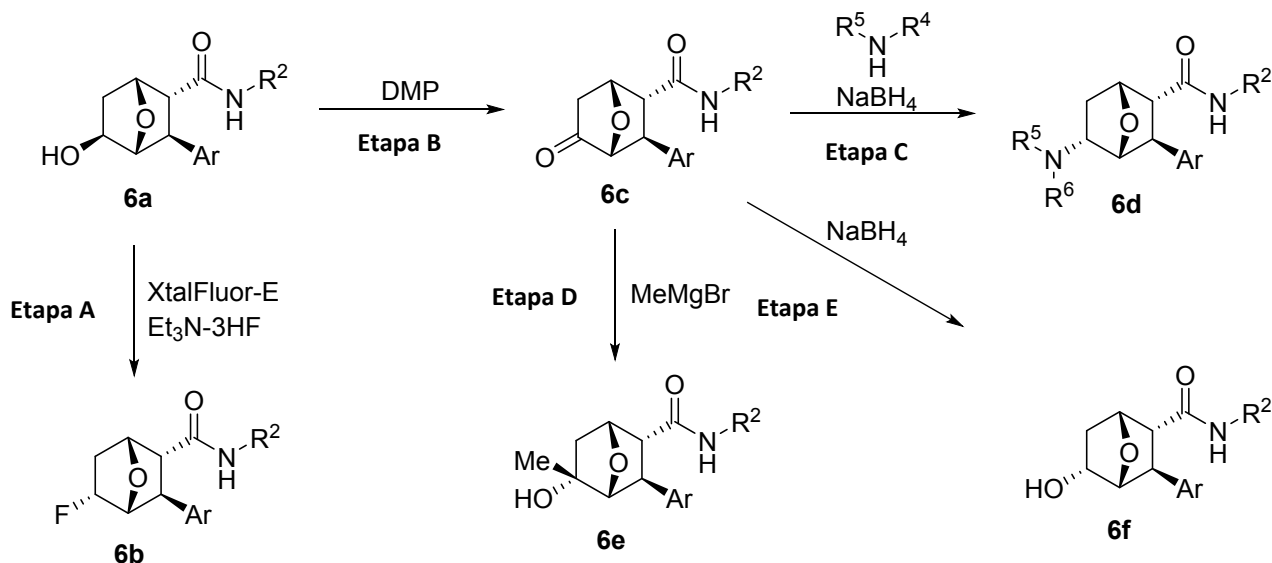
- 5 En el Esquema 5, los compuestos **4b** de Fórmula I pueden prepararse a partir de **4a** mediante la fluoración usando XtalFluor-E y trihidrofluoruro de trietilamina.



Esquema 6

- 10 En el Esquema 6, la dihidroxilación de **1c** usando tetróxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina produjo **5a**. La protección del diol en **5a** usando (dimetoximetil) benceno proporcionó **5b**. La formación de enlaces amida usando **5b**, trimetilaluminio y una anilina proporcionó **5c**. La desbromación del intermediario **5c** usando zinc y ácido acético proporcionó **5d**. La reacción de adición de conjugado 1,4 de **5d** usando un éster o ácido aril borónico con un

catalizador de rodio en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un ligando tal como BINAP proporcionó los intermediarios **5e** y **5f**. Los intermediarios **5e** y **5f** se desprotegieron usando tricloruro de boro para proporcionar **5g** y **5h**, respectivamente.



Esquema 7

En el Esquema 7, la fluoración de **6a** usando XtalFluor-E y trihidrofluoruro de trietilamina proporcionó **6b**. La oxidación de **6a** usando DMP proporcionó **6c**. La aminación reductora en **6c** usando una amina y borohidruro de sodio proporcionó **6d**. El tratamiento de **6c** con bromuro de metilmagnesio proporcionó **6e**. La reducción de **6c** usando borohidruro de sodio proporcionó **6f**.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos; por ejemplo, en donde un producto intermediario obtenible en cualquiera de sus etapas se usa como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes; en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción; o en donde los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o de material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

Farmacología y utilidad.

La presente invención proporciona un método para tratar, mejorar o prevenir la artritis de lesión articular en un mamífero que lo necesita, donde el método incluye administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, donde el sujeto tiene o está en riesgo de tener daño articular o artritis. La invención también proporciona un método para tratar, mejorar o prevenir la artritis o la lesión articular en un paciente humano, donde el método comprende: administrar por vía oral al paciente una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, para de ese modo tratar, mejorar o prevenir la artritis o la lesión articular en el paciente. En algunas formas de realización, el paciente tiene artritis o lesión articular. En algunas formas de realización, el individuo no tiene, pero está en

riesgo de tener artritis o lesión articular. En algunas formas de realización, la artritis es artrosis, artritis traumática o artritis autoinmunitaria.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para inducir la producción de cartílago hialino de células progenitoras condrogénicas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para prevenir la hipertrofia de condrocitos de células progenitoras condrocíticas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para inducir la diferenciación de células progenitoras condrogénicas en condrocitos maduros, el método incluye poner en contacto las células progenitoras condrogénicas con una cantidad suficiente de un compuesto de la invención, de modo de inducir la diferenciación en condrocitos maduros que producen matriz extracelular de cartílago hialino.

Las CPC pueden diferenciarse en diferentes tipos de células, incluidas, sin limitación, osteoblastos, condrocitos hialinos y condrocitos hipertróficos. La diferenciación es el proceso mediante el cual se forma un tipo celular especializado a partir de un tipo celular menos especializado, por ejemplo, un condrocito a partir de un progenitor condrogénico. En algunas formas de realización, el método se realiza *in vitro*. En algunas formas de realización, el método se realiza *in vivo* en un mamífero, y las células progenitoras están presentes en el mamífero.

La inducción de la diferenciación de condrocitos del progenitor condrogénico se puede lograr usando cualquier cantidad adecuada de un compuesto de la presente invención. En alguna forma de realización, el compuesto de la presente invención puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 10.000 mg, por ejemplo, 1,0 mg a 1000 mg, por ejemplo, 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral una vez por día, en una dosis de 1 mg/kg a alrededor de 300 mg/kg. La duración del tratamiento puede variar de una semana o menos al tratamiento crónico, en la artrosis severa.

Se contempla que los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención se puedan usar para tratar, mejorar o prevenir cualquier tipo de daño del cartílago articular (por ejemplo, daño o lesión articular), incluido, por ejemplo, el daño que surge de un evento traumático o desgarro del tendón o ligamento. En algunas formas de realización, los compuestos o las composiciones de la invención se administran para prevenir o mejorar la artritis o el daño articular, por ejemplo, cuando hay antecedentes genéticos o familiares de artritis o daño articular, o lesión articular, o antes o durante la cirugía articular. En algunas formas de realización, los compuestos, las composiciones y los métodos se usan para tratar el daño articular. En formas de realización particulares, el daño articular es una lesión articular traumática. En otras formas de realización, el daño articular es un daño que es consecuencia de la edad o la inactividad. En otras formas de realización más, el daño articular es el daño que surge de un trastorno autoinmunitario. En otras formas de realización, el daño articular es el daño que surge de un trastorno metabólico (por ejemplo, diabetes). En algunas formas de realización de la invención, los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención pueden usarse para tratar, mejorar o

prevenir la artrosis. En algunas formas de realización, los compuestos, las composiciones y los métodos se usan para mejorar o prevenir la artritis en un sujeto en riesgo de tener o adquirir artritis. En algunas formas de realización, los compuestos, las composiciones y los métodos se usan para mejorar o prevenir el daño articular en un sujeto en riesgo de tener o adquirir daño articular.

En algunas formas de realización, los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención proporcionan un método para estimular la proliferación de condrocitos y la producción de cartílago hialino en tejidos cartilagosos que han sido dañados, por ejemplo, debido a una lesión traumática o condropatía. En formas de realización particulares, los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención son útiles para el tratamiento del daño del cartílago en las articulaciones, por ejemplo, en superficies articuladas tales como la columna vertebral, el hombro, codo, la muñeca, las articulaciones de los dedos, la cadera, la rodilla, el tobillo y las articulaciones de los pies. Los ejemplos de enfermedades o trastornos que pueden beneficiarse con el tratamiento incluyen artrosis, artritis reumatoide, otras enfermedades autoinmunitarias u osteocondritis desecante. Además, el daño o la interrupción del cartílago se produce como resultado de ciertos trastornos genéticos o metabólicos; la malformación del cartílago a menudo se observa en formas de enanismo en humanos, y/o el daño o la interrupción del cartílago a menudo es el resultado de una cirugía reconstructiva; así, los compuestos, las composiciones y los métodos serían una terapia útil en estos pacientes, solos o en relación con otros enfoques.

Se contempla además que los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir diversos trastornos cartilagosos y/o síntomas o efectos asociados de dichas afecciones. Las afecciones o los trastornos ejemplares para el tratamiento, la mejora y/o prevención con compuestos, composiciones y métodos de la invención, incluyen, sin limitación, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, artrosis, enfermedad degenerativa del disco, espondiloartropatías, síndrome de Ehlers Danlos, esclerosis sistémica (esclerodermia) o enfermedad del tendón. Otras afecciones o trastornos que pueden beneficiarse del tratamiento con compuestos para la mejora de los efectos asociados incluyen miopatías inflamatorias idiopáticas (dermatomiositis, polimiositis), síndrome de Sjogren, vasculitis sistémica, sarcoidosis, anemia hemolítica autoinmunitaria (pancitopenia inmunitaria, hemoglobinuria paroxística nocturna), trombocitopenia autoinmunitaria (trombocitopenia mediada por la inmunidad, púrpura trombocitopénica idiopática), tiroiditis (enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocítica juvenil, tiroiditis atrófica), diabetes mellitus, enfermedad renal inmunomediada (glomerulonefritis, nefritis tubulointersticial), enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico, tales como esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante idiopática o síndrome de Guillain-Barr y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedades hepato biliares como hepatitis infecciosa (hepatitis A, B, C, D, E y otros virus no hepatotrópicos), hepatitis activa crónica

autonimunitaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis granulomatosa y colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa: enfermedad de Crohn), enteropatía sensible al gluten y enfermedad de Whipple, enfermedades cutáneas autoinmunitarias o mediadas por la inmunidad, incluidas enfermedades cutáneas ampollosas, eritema multiforme y dermatitis de
5 contacto, psoriasis, enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, hipersensibilidad a los alimentos y urticaria; enfermedades inmunológicas del pulmón tales como neumonías eosinofílicas, fibrosis pulmonar idiopática y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades asociadas con trasplantes, que incluyen rechazo de injerto y enfermedad de rechazo de injerto contra huésped.

10 Se contempla que los compuestos y/o las composiciones de la presente invención pueden promover la expresión de colágeno en fibroblastos dérmicos humanos. El colágeno es el principal componente estructural de la dermis. El colágeno es vital para la salud de la piel, y se ha utilizado ampliamente en el tratamiento dérmico de las arrugas y el envejecimiento de la piel, y como un auxiliar de la cicatrización para pacientes con quemaduras. El colágeno se produce en los
15 fibroblastos, y tanto el colágeno humano como el bovino se usan ampliamente. Por lo tanto, la invención proporciona un método para aumentar la producción de colágeno en fibroblastos, mediante el contacto de los fibroblastos con un compuesto o una composición de la invención, de modo de aumentar la producción de colágeno en los fibroblastos. El contacto puede ser *in vivo*, por inyección directa del compuesto en las áreas por tratar. El contacto puede ser *in vitro*,
20 en una población de fibroblastos.

Composiciones farmacéuticas, dosificación y administración.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización
25 adicional, la composición comprende por lo menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos aquí. La composición farmacéutica puede formularse para vías particulares de administración, tales como la administración oral, administración parenteral (por ejemplo, por inyección, infusión, administración transdérmica o tópica) y administración rectal. La administración tópica también puede relacionarse con la inhalación o la aplicación
30 intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (que incluye, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (que incluye, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden estar o bien recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Típicamente, las composiciones
35 farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos, también:

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea:

5 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica,
10 individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención se aplican mediante inyección directa en el líquido sinovial de una articulación, la administración sistémica (oral o intravenosa) o directamente en un defecto del cartílago, solos o en complejo con un portador adecuado para la liberación prolongada del compuesto. En algunas formas de realización, los
15 compuestos o las composiciones se administran en una matriz o un andamio biocompatible.

Los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención también pueden usarse junto con un procedimiento quirúrgico en una articulación afectada. La administración de un compuesto o de una composición de la invención puede producirse antes de un procedimiento quirúrgico, durante dicho procedimiento o junto con dicho procedimiento quirúrgico, y/o después
20 de un procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención se pueden usar para expandir las poblaciones de condrocitos en cultivo para implantación de condrocitos autólogos o alogénicos (ACI). Los condrocitos pueden implantarse opcionalmente con un tratamiento concurrente que consiste en la administración de compuestos y composiciones de la presente invención. En estos procedimientos, por ejemplo, los condrocitos
25 se pueden cosechar artroscópicamente de un área portadora de carga menor no lesionada de una articulación dañada, y se pueden cultivar *in vitro*, opcionalmente, en presencia de compuestos y composiciones de la presente invención y/u otros factores de crecimiento para aumentar el número de células antes del trasplante. Los cultivos expandidos se mezclan entonces opcionalmente con compuestos y composiciones de la presente invención y/o se
30 colocan en el espacio de la articulación o directamente en el defecto. En ciertas formas de realización, los cultivos expandidos (opcionalmente, con compuestos de la presente invención) se colocan en el espacio articular, suspendidos en una matriz o una membrana.

En otras formas de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más injertos periosteales o pericondriales que
35 contienen células formadoras de cartílago y/o ayudan a mantener los condrocitos trasplantados o las células precursoras de condrocitos en su lugar. En algunas formas de realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención se usan para reparar el daño del cartílago junto con otros procedimientos, que incluyen, sin limitación, el lavado de una

articulación, la estimulación de la médula ósea, artroplastia por abrasión, perforación subcondral o microfractura del hueso subcondral proximal. Opcionalmente, después de la administración de compuestos y composiciones de la presente invención y el crecimiento del cartílago, el tratamiento quirúrgico adicional puede ser beneficioso para contornear adecuadamente la superficie o superficies del cartílago recién formadas.

El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos diferentes, o antes o después de dichos agentes. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y por lo menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento del daño articular resultante de una lesión articular o de la artritis. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo en forma de un equipo.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más segundos agentes terapéuticos. El segundo agente puede ser uno o más agentes de diferenciación de condrocitos adicionales. Los ejemplos de agentes de diferenciación de condrocitos incluyen, entre otros, proteína 3 de tipo angiopoietina (ANGPTL3), factor de crecimiento de insulina (IGF1), SM04690 (inhibidor de Wnt), inhibidores de la quinasa Janus (como Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib), calcitonina de salmón oral, SD 6010 (inhibidor de iNOS), vitamina D3 (colicalciferol), hidrolizado de colágeno, proteína morfogenética ósea 7 (BMP7), acetato de rusalatida, insaponificables de soja de palta (ASU), un esteroide, un agente antiinflamatorio no esteroide (AINE), ácido hialurónico, kartogenin y TPX-100. El segundo agente puede ser un agente de diferenciación de condrocitos que tiene la Fórmula (I) como se describe en el documento WO 2015/175487. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede presentarse en dosificaciones unitarias de alrededor de 1–1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de alrededor de 50–70 kg, o alrededor de 1–500 mg o alrededor de 1–250 mg o alrededor de 1–150 mg o alrededor de 0,5–100 mg, o alrededor de 1–50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica o sus combinaciones

depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad que se está tratando, o su gravedad. Un médico, clínico o veterinario de experiencia puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

5 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos y sus preparaciones. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo*, o bien por vía enteral, parenteral, ventajosamente, por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión
10 o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre alrededor de 10^{-3} concentraciones molares y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar de acuerdo con la vía de administración, entre alrededor de 0,1–500 mg/kg, o entre alrededor de 1–100 mg/kg.

En una forma de realización, la invención proporciona un equipo que comprende dos o más
15 composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una forma de realización, el equipo comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho equipo es un paquete de blíster, como se usa típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

20 El equipo de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas con diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. A fin de ayudar al cumplimiento, el equipo de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

25 En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser reunidos en una terapia combinada: (i) antes de la salida del producto combinado para los médicos (por ejemplo, en el caso de un equipo que comprende el compuesto de la invención y el otro agente
30 terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

EJEMPLOS

Las temperaturas se dan en grados Celsius. La estructura de los productos finales,
35 intermediarios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándares, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente, o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica. (Houben–Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida generalmente están disponibles de fuentes comerciales, como, sin limitación, TCI Fine Chemical (Japón), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), FCH Group (Ucrania), Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Fairlawn, N. J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Matrix Scientific (USA), Enamina Ltd (Ucrania), Combi–Blocks, Inc. (San Diego, CA), Oakwood Products, Inc. (USA), Apollo Scientific, Ltd. (UK).

Los ejemplos en este documento simplemente iluminan la invención, y no limitan el alcance de la invención reivindicada de otra manera. Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos. Cuando se desea, los grupos protectores convencionales se usan para proteger los grupos funcionales reactivos de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, ver T. W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991.

Abreviaturas.

Las abreviaturas como se usan en este documento se definen de la siguiente manera: "1x", por una vez, "2x", por dos veces, "3x", por tres veces, "°C" para grados Celsius, "ac" para acuoso, "FCC" para cromatografía de columna instantánea, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "mL" para mililitro o mililitros, "μL" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para moles o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "TA" para temperatura ambiente, "DN" para durante la noche, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc" para concentrado, "sat" para saturado, "MW" para peso molecular, "mw" o "μonda" para microondas, "p. f." para punto de fusión, "Peso" para peso, "MS" o "Espec. Masa" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopia de masas por ionización de electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" o "LC–MS" para cromatografía líquida – espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efecto nuclear Overhauser, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuartete, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz, "ee" para "exceso enantiomérico" y "α", "B", "R", "r", "S", "s", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Las siguientes abreviaturas utilizadas a continuación tienen los significados correspondientes:

	AcOH	ácido acético
	ap	aparente
	ATP	adenosina 5'-trifosfato
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
5	BOC	butil terciario carboxi
	BSA	albúmina sérica bovina
	cProp	ciclopropilo
	DAST	dietiloaminoazufre trifluoruro
	dd	doblete de dobletes
10	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DIEA	dietilisopropilamina
	DME	1,4-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
15	DMP	periodinano de Dess–Martin
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDTA	ácido etilenediamina tetraacético
	ESI	ionización por electropulverización
	Et ₃ N–3HF	trihidrofluoruro de trietilamina
20	EtOAc	etil acetato
	HCl	ácido clorhídrico
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	metanol
	MHz	megahertz
25	MTBE	metil ter–butil éter
	m/z	relación de masa a carga
	NBS	N–bromosuccinimida
	NMO	N–óxido de N–metilomorfolina
	PE	éter de petróleo
30	ppm	partes por millón
	pTsOH	ácido p–toluensulfónico
	<i>rac</i> –	racémico
	Rt	tiempo de retención
	TFA	ácido trifluoroacético
35	THF	tetrahidrofurano
	Tris·HCl	clorhidrato de aminotris(hidroximetil)metano
	XtalFluor–E	tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio

Instrumentación.

Métodos de LCMS empleados en la caracterización de los Ejemplos.

LC/MS analítica se lleva a cabo en sistemas Agilent usando soporte lógico ChemStation. El sistema consiste en:

- Bomba binaria Agilent G1312 Binary Pump
- Muestreador de placa de pocillos Agilent G1367 Well Plate Autosampler
- Compartimiento de columna termoestabilizado Agilent G1316
- Detector de matriz de diodo Agilent G1315 Diode Array Detector
- Espectrómetro de masas Agilent 6140/6150 Mass Spectrometer
- Detector de diseminación de luz evaporativa SOFTA Evaporative Light Scattering Detector

Las condiciones típicas del método son las siguientes:

- Caudal: 0,9 mL/min
 - Columna: columna 1,8 μ m 2,1 x 50 mm Waters Aquity HSS T3 C18
 - Fase móvil A: Agua + 0.05% TFA
 - Fase móvil B: Acetonitrilo + 0,035% TFA
 - Tiempo de ejecución: 2,25 minutos
 - Método A: A menos que se establezca lo contrario, el sistema ejecuta un gradiente de 10% B a 90% B en 1,35 minutos. Sigue al gradiente un lavado de 0,6 minutos a 100% B. La duración restante del método retorna el sistema a condiciones iniciales.
 - Método B: El sistema inicia el gradiente a 20% B en lugar de 10% B.
 - Método C: El sistema inicia el gradiente a 30% B en lugar de 10% B.
 - Método D: El sistema inicia el gradiente a 40% B en lugar de 10% B.
- E rango de cribado típico del espectrómetro de masas es 100 a 1000 amu.

Métodos de RMN.

Los espectros protónicos se registran en un instrumento Bruker AVANCE II 400 MHz con una criosonda de 5 mm QNP, o un instrumento Bruker AVANCE III 500 MHz con una sonda de 5 mm QNP, a menos que se observe lo contrario. Los desplazamientos químicos se informan en ppm en relación con dimetil sulfóxido (δ 2,50), cloroformo (δ 7,26), metanol (δ 3,34), diclorometano (δ 5,32), acetona (δ 2,05), o acetonitrilo (δ 1,94). Se disuelve una pequeña cantidad de la muestra seca (2–5 mg) en un solvente deuterado apropiado (0,6 mL).

Métodos de ISCO empleados en la purificación de los Ejemplos.

La cromatografía instantánea ISCO se realiza en un sistema Teledyne COMBIFLASH® con una columna preempaquetada RediSep®.

Métodos de HPLC preparatoria empleados en la purificación de los Ejemplos.

La HPLC preparatoria se lleva a cabo en sistemas Waters Autoprep usando soporte lógico MassLynx y FractionLynx. El sistema consiste en:

- Muestreador/Colector de fracciones Waters 2767 Autosampler/Fraction Collector
- Bomba binaria Waters 2525 Binary Pump
- Bomba de compensación Waters 515 Makeup Pump
- Detector de UV de longitud de onda dual Waters 2487 Dual Wavelength UV Detector
- 5 • Espectrómetro de masas Waters ZQ Mass Spectrometer

Las condiciones típicas del método son las siguientes:

- Caudal: 100 mL/min
- Columna: columna de 10 μ m 19 x 50 mm Waters Atlantis T3 C18
- Volumen de inyección: 0–1000 μ L
- 10 • Fase móvil A: Agua + 0,05% TFA
- Fase móvil B: Acetonitrilo + 0,035% TFA
- Tiempo de ejecución: 4,25 minutos

El sistema ejecuta un gradiente de X% B a Y% B según lo apropiado para los ejemplos, en 3 minutos luego de un mantenimiento de 0,25 minutos en condiciones iniciales. Sigue al gradiente un lavado de 0,5 minutos a 100% B. La duración restante del método retorna el sistema a las condiciones iniciales. La recolección de fracciones es disparada por la detección de masas a través del soporte lógico FractionLynx.

Métodos de HPLC preparatoria quiral empleados en la purificación de los Ejemplos.

El cribado quiral de SFC se lleva a cabo en un sistema Thar Instruments Prep Investigator acoplado a un espectrómetro de masas Waters ZQ. El sistema Thar Prep Investigator consiste en:

- Muestreador automático Leap HTC PAL
- Módulo de suministro de fluido Thar Fluid Delivery Module (0 a 10 mL/min)
- Horno de columna posición 10 Thar SFC
- 25 • Waters 2996 PDA
- Detector quiral Jasco CD–2095 Chiral Detector
- Regulador de contrapresión automático Thar Automated Back Pressure Regulator

Todos los componentes Thar son parte de la línea SuperPure Discovery Series. El sistema fluye a 2 mL/min (4 mL/min para la columna WhelkO–1) y se mantiene a 30°C. La contrapresión del sistema se establece en 125 bar. Cada muestra se criba a través de una batería de seis columnas de 3 μ m:

- 3 μ m 4,6 x 50 mm ChiralPak AD
- 3 μ m 4,6 x 50 mm ChiralPak OD
- 3 μ m 4,6 x 50 mm ChiralPak OJ
- 35 • 5 μ m 4,6 x 250 mm Whelk O–1
- 3 μ m 4,6 x 50 mm ChiralPak AS

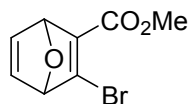
- 3 μ m 4,6 x 50 mm Lux–Cellulose–2

El sistema ejecuta un gradiente de 5% cosolvente a 50% cosolvente en 5 minutos, seguido de un mantenimiento de 0,5 minutos a 50% cosolvente, un cambio nuevamente a 5% cosolvente y un mantenimiento de 0,25 minutos en condiciones iniciales. Entre cada gradiente, hay un método de equilibrio de 4 minutos que hace fluir 5% de cosolvente a través de la siguiente columna por cribar. Los solventes típicos detectados son MeOH, MeOH + 20 mM NH₃, MeOH + 0,5% DEA, IPA e IPA + 20 mM NH₃. Una vez que la separación es detectada usando uno de los métodos de gradiente, puede desarrollarse un método isocrático, y si es necesario, puede ampliarse para la purificación en el sistema Thar Prep80.

10 Intermediarios.

Los intermediarios 1c–1j se prepararon siguiendo los procedimientos generales en el Esquema 1.

Intermediario 1c. Metil 3–bromo–7–oxabicyclo[2.2.1]hepta–2,5–dieno–2–carboxilato.

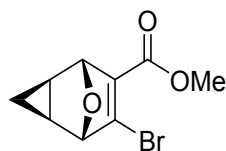


15 **EtapA A:** A una solución en agitación de metil propiolato (200 g, 2,38 mol, 198 mL) en acetona (2,50 L) se agregó AgNO₃ (36,4 g, 214 mmol, 36,0 mL). Después de 5 min, se agregó NBS (445 g, 2,50 mol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró, el residuo se trituró con 10% EtOAc/PE (1500 mL), y el filtrado se concentró nuevamente. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (0–5% EtOAc/PE) a fin de obtener metil 3–bromopropiolato (**1b**) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente.

20 **EtapA B:** una solución de metil 3–bromopropiolato (**1b**, 200 g, 1,23 mol), furano (419 g, 6,15 mol, 445 mL) en tolueno (2,50 L) se desgaseó mediante el pase de gas nitrógeno a través del recipiente de reacción durante 2 min a 0°C; luego, la mezcla de reacción se entibió hasta 90°C durante 72 horas a fin de obtener una solución de color negro. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (2–5% EtOAc/PE) a fin de obtener metilo 3–bromo–7–oxabicyclo[2.2.1]hepta–2,5–dieno–2–carboxilato. Se purificaron cuatro lotes por separado, que se combinaron a fin de lograr metilo 3–bromo–7–oxabicyclo[2.2.1]hepta–2,5–dieno–2–carboxilato (**1c**) en forma de un aceite de color amarillo.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.25 – 7.17 (m, 2H), 5.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 3H).

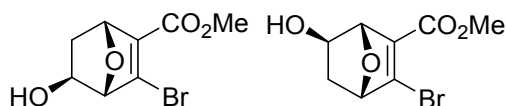
Intermediario 1d. Metilo (1S,2S,4R,5R)–7–bromo–8–oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct–6–eno–6–carboxilato.



Etapla C: Una solución de ácido 2,2,2-tricloroacético (91,2 g, 558 mmol, 56,3 mL) en 1,2-dicloroetano (300 mL) se agregó a una solución enfriada de dietil zinc (1 M, 558 mL, 558 mmol) en 1,2-dicloroetano (1200 mL) a -45°C . La solución se entibió hasta 0°C y se agitó durante 20 min. Se agregó diyodometano (150 g, 558 mmol, 45,0 mL) a la mezcla de reacción, que se dejó agitar a 0°C durante otros 10 min. Una solución de metilo 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato (**1c**, 60,0 g, 260 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 mL) se agregó a la mezcla de reacción, que se agitó a 15°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1 M HCl (1200 mL), y la fase acuosa se extrajo con DCM (2000 mL 2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 ac. sat. (1000 mL), salmuera (1000 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a fin de obtener un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna (0–10% EtOAc/PE) a fin de obtener metilo (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (**1d**) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,89 – 4,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,58 – 1,52 (m, 2H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 1H),

Intermediario 1e.

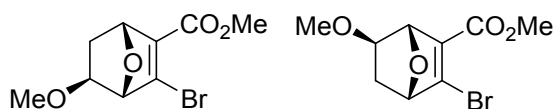
Metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y Metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato.



Etapla D: una solución de metilo 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato (**1c**, 130 g, 563 mmol, 1,00 eq) en THF (800 mL) se trató con BH_3 -THF (1 M, 563 mL, 563 mmol) y se agitó a 0°C durante 2 h. Una solución de tampón de fosfato, pH=7 (1000 mL) se agregó por goteo, seguida de una mezcla de H_2O_2 (270 mL, 2,81 mol, 30% v/v) y NaOH (2 M, 338 mL, 676 mmol), que se agregó lentamente, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con etil acetato (500 mL 3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. ac. de NaHSO_3 (500 mL 2x), salmuera (500 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (2–50% EtOAc/PE) a fin de obtener el producto deseado. Se combinaron dos lotes a fin de lograr **1e** como una mezcla 1.3:1 de regioisómeros de alcohol de modo de favorecer el producto 5-hidroxi, en forma de un sólido de color amarillo. Mezcla 1.3:1 de regioisómeros de alcohol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

Intermediario 1f.

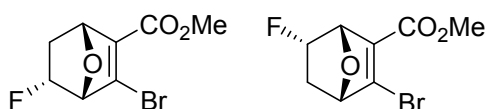
Metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y
Metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato.



Etapa E: Una suspensión de **1e** (500 mg, 2,01 mmol) y óxido de plata (465 mg, 2,01 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a T. A. se trató con yodometano (0,125 mL, 2,01 mmol) y se entibió a 80°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de celite. El solvente se concentró, y el residuo resultante se purificó por medio de la cromatografía de columna usando hexanos y EtOAc a fin de lograr **1f** en forma de una mezcla de regioisómeros de metoxi. LC-MS: Rt = 1.25 min; MS m/z [M+H]⁺ 263,0.

Intermediario 1g.

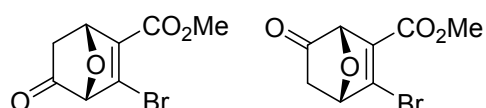
Metilo (1R,4S,5R)-3-bromo-5-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y
Metilo (1S,4S,6S)-3-bromo-6-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato.



Etapa F: Una solución de **1e** (1,00 g, 4,02 mmol) en DCM (80 mL) a T. A. se trató con DAST (3,71 mL, 28,1 mmol), y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de la FCC (0-50% EtOAc/DCM) a fin de lograr **1g** en forma de una mezcla de regioisómeros de flúor. LC-MS: Rt = 1,15 min; MS m/z [M+H]⁺ 251,1.

Intermediario 1h.

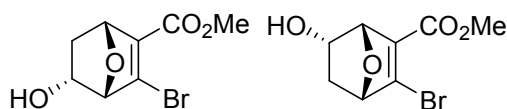
Metilo 3-bromo-5-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo 3-bromo-6-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato.



Etapa G: Una solución de **1e** (2,00 g, 8,03 mmol) en DCM (40 mL) a 0 °C se trató en porciones con reactivo de Dess-Martin (10,2 g, 24,1 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se entibió hasta T. A., y se agitó durante 6 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se apagó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se lavó con DCM x3. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice a fin de lograr **1h** en forma de una mezcla de regioisómeros de cetona. LC-MS: Rt = 1,10 min; MS m/z [M+H]⁺ 246,9.

Intermediario 1i.

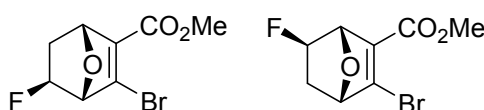
Metilo (1R,4S,5R)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y
Metilo (1S,4S,6S)-3-bromo-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato.



Etapla H: Una solución de **1h** (50,0 mg, 0,202 mmol) en THF (2 ml) a t. a. se trató con NaBH₄ (15,3 mg, 0,405 mmol) y se agitó a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NH₄Cl, ac. sat., se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a fin de lograr **1i** en forma de una mezcla de regioisómeros de alcohol. LC-MS: t. a. = 0,57 min; MS m/z [M+H]⁺ 249,0.

Intermediario 1j

Metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y Metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato.

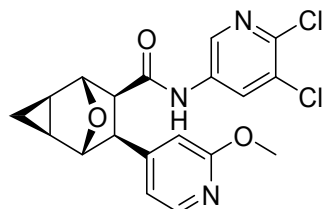


Etapla I: Una solución de **1i** (3,70 g, 14,9 mmol) en DCE (74 ml) se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (7,26 ml, 44,6 mmol), y luego, XtalFluor-E (6,83 g, 29,7 mmol) y se entibió a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t. a., se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la FCC a fin de lograr **1j** en forma de una mezcla de regioisómeros de flúor. LC-MS: t. a. = 1,18 min; MS m/z [M+H]⁺ 251,1.

Ejemplos

A menos que se indique lo contrario, los ejemplos descriptos a continuación consisten en una mezcla de enantiómeros; y en algunos ejemplos, una mezcla de alcohol, flúor o metoxi regioisómeros. En el caso de una mezcla de regioisómeros, la estructura y el nombre del regioisómero principal se proporcionan con la relación aproximada de los regioisómeros.

Ejemplo 1: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



El compuesto del título se preparó a partir de metilo (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (Intermediario **1d**) usando las Etapas A-C como en el Esquema 2.

Etapla A: A una solución en agitación de **1d** (4,70 g, 19,2 mmol) en THF (25 mL) y agua (6 mL) a 0°C se agregó ácido acético (4,40 mL), y en porciones, Zn (5,00 g, 77,0 mmol). La suspensión de la reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción

se filtró y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado hasta pH 7. El compuesto se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró y se secó al vacío. El compuesto bruto (1S,2S,4R,5R)-metilo 8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato se usó en la siguiente etapa sin otra purificación.

5 LC-MS: t. a. = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ 167,1.

Etapa B: Una mezcla de (1S,2S,4R,5R)-metilo 8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (500 mg, 3,01 mmol), ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (598 mg, 3,91 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (187 mg, 0,301 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (74,0 mg, 0,150 mmol) y carbonato de potasio (208 mg, 1,50 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2,5 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. El material se recogió en celite, y el solvente se concentró. El compuesto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice para lograr (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-metilo 7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxilato (*cis*) y (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-metilo 7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxilato (*trans*). *cis* LC-MS: t. a. = 1,15 min; MS m/z [M+H]⁺ 276,1. *trans* LC-MS: t. a. = 1,26 min; MS m/z [M+H]⁺ 276,1.

Etapa C: A una solución en agitación de 5,6-dicloropiridin-3-amina (68,0 mg, 0,418 mmol) en tolueno anhidro (2 mL) a 0°C bajo nitrógeno se agregó trimetilaluminio en tolueno (2 M, 0,623 mL, 1,25 mmol). Después de 10 minutos, el baño de hielo se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-metilo 7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxilato (115 mg, 0,418 mmol) se agregó en forma de un sólido, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se calentó hasta 80°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó con metanol. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El sólido se recogió en metanol y se filtró a través de una almohadilla de celite. El solvente se concentró, el compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice a fin de lograr (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,38 min; MS m/z [M+H]⁺ 406,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 2H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H).

Ejemplo 2: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

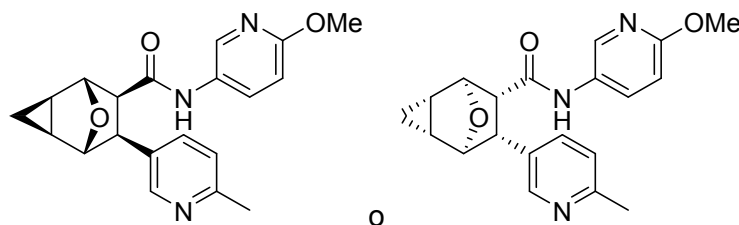
Ejemplo 2 se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 1 usando metilo (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (Intermediario **1d**) y ácido (6-metilopiridin-3-il)borónico en la Etapa B, y 6-metoxipiridin-3-amina, en la Etapa C. LC-MS: t. a. = 0,95 min; MS m/z [M+H]⁺ 352,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 1H), 7,550 2 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H),

3,73 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,29 – 1,24 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,20 – 0,15 (m, 1H).

Ejemplos 3 y 4 (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-

5 oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida por medio de la

10 Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm Cellulose-2 @ 30 °C

Fase Móvil: 70% CO₂ / 30% MeOH + 0,5% isopropilamina

15 Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

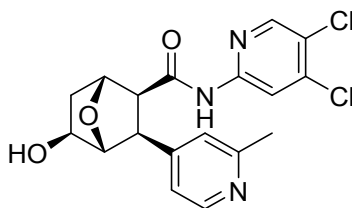
Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,64 min. LC-MS: t. a. = 1,00 min; MS m/z [M+H]⁺ 352,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,7$, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0$, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,8$, 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,8$, 0,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,30 – 1,21 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,20 – 0,15 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 3,30 min. LC-MS: t. a. = 1,00 min; MS m/z [M+H]⁺ 352,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,31 (dd, $J = 2,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,7$, 0,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0$, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,8$, 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,8$, 0,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,30 – 1,21 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,20 – 0,15 (m, 1H).

Los Ejemplos 5–13 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 1 usando metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1e**) y diversos ácidos

borónicos/ésteres en la Etapa B, y diversas anilinas, en la Etapa C, a fin de obtener una mezcla de regioisómeros de alcohol.

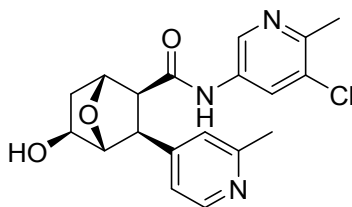
Ejemplo 5: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(4,5-dicloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



5

LC-MS: t. a. = 0,62 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,1.

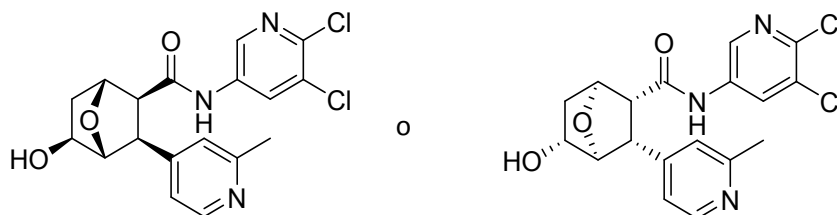
Ejemplo 6: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5-cloro-6-metilopiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



10 LC-MS: t. a. = 0,53 min; MS m/z [M+H]⁺ 374,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,95 – 4,92 (m, 1H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,04 – 4,00 (m, 1H), 3,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,50 – 1,44 (m, 1H). ~6:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

15 Ejemplos 7 y 8 (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



20 La separación quiral de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

25 Columna: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

Fase Móvil: 65% CO₂ / 35% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,28 min. LC-MS: t. a. = 0,95 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,2.

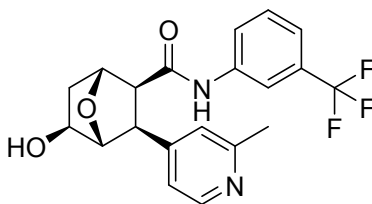
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,52 – 1,43 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,85 min. LC-MS: t. a. = 0,95 min; MS m/z [M+H]⁺

10 394,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,52 – 1,43 (m, 1H).

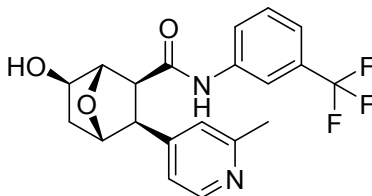
Ejemplo 9: (1R,2S,3S,4R,5S)–5–hidroxi–3–(2–metilopiridin–4–il)–N–(3–(trifluorometilo)fenilo)–

15 7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,04 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,10 – 8,07 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,88 – 4,82 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 1H), 3,27 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,51 – 1,43 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 10: (1S,2S,3S,4S,6R)–6–hidroxi–3–(2–metilopiridin–4–il)–N–(3–(trifluorometilo)fenilo)–
7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida.



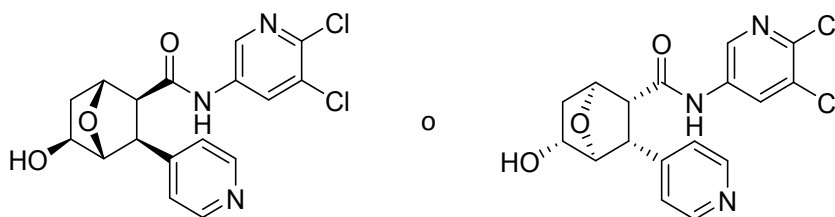
25 LC-MS: t. a. = 1,00 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,97 – 4,91 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,51 – 4,47 (m, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,53 – 1,45 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 11: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

LC-MS: t. a. = 0,92 min; MS m/z [M+H]⁺ 381,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,30 – 8,27 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,36 – 3,29 (m, 1H), 3,09 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H). ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 11a: (correspondiente a Pico 1).

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 10) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró el compuesto que se cita a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

Fase Móvil: 65% CO₂ / 35% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

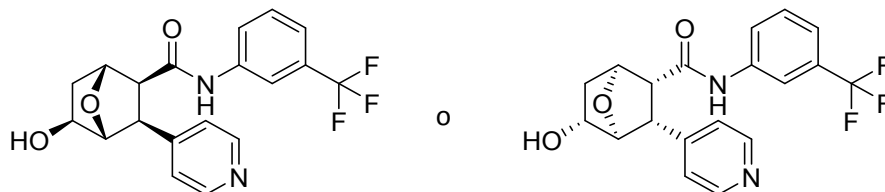
Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,74 min. LC-MS: t. a. = 0,92 min; MS m/z [M+H]⁺ 381,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,30 – 8,26 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,88 – 4,82 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,36 – 3,31 (m, 1H), 3,09 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,53 – 1,43 (m, 1H).

Ejemplo 12: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

LC-MS: t. a. = 0,96 min; MS m/z [M+H]⁺ 379,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,27 – 8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 4H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,90 – 4,83 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,34 – 3,31 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 12a: (correspondiente a Pico 1).

(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2R,3R,4S,5R)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



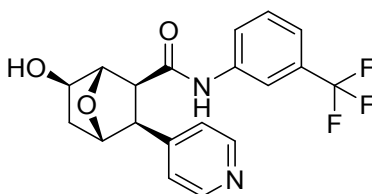
- 5 La separación quiral de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 11) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró el compuesto que se cita a continuación:

Detalles del Método:

- 10 Columna: 21 x 250 mm IC @ 30 °C
 Fase Móvil: 95-50% CO₂ / 5-50% MeOH + 0,5% isopropilamina en 5 minutos
 Detección: UV @ 220 nm
 Caudal: 2 mL/min

- 15 Pico 1: SFC Tiempo de retención = 2,59 min. LC-MS: t. a. = 0,96 min; MS m/z [M+H]⁺ 379,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,27 – 8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 4H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,90 – 4,83 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,34 – 3,31 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,52 – 1,41 (m, 1H).

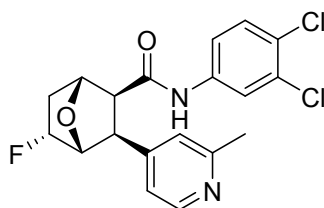
- 20 Ejemplo 13: (1S,2S,3S,4S,6R)-6-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



- 25 LC-MS: t. a. = 0,84 min; MS m/z [M+H]⁺ 379,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,26 – 8,24 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 4H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,52 – 4,49 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,32 – 3,29 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

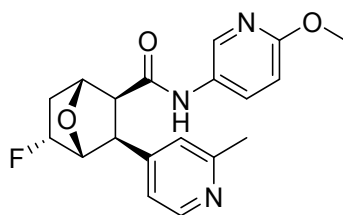
- Los Ejemplos 14-16 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 1 usando metilo (1R,4S,5R)-3-bromo-5-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6S)-3-bromo-6-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1g**) y diversos ácidos
 30 borónicos/ésteres en la Etapa B, y diversas anilinas, en la Etapa C.

Ejemplo 14: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



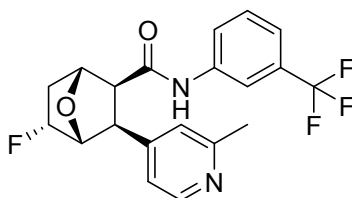
LC-MS: t. a. = 1.16 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. Mezcla de regioisómeros de flúor.

5 Ejemplo 15: (1R,2S,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 0,42 min; MS m/z [M+H]⁺ 358,2, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 – 7,09 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 5,29 – 5,08 (m, 1H), 4,90 – 4,84 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 3,94 – 3,89 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 – 2,13 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

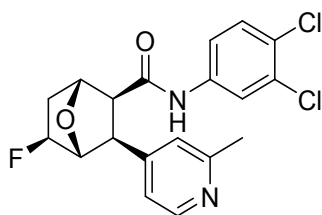
Ejemplo 16: (1R,2S,3S,4R,5R)-5-fluoro-3-(2-metilpiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,14 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 5,29 – 5,08 (m, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,70 – 4,64 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

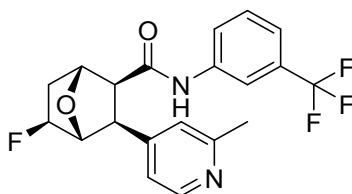
Los Ejemplos 17–23 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 1 usando metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1j**) y diversos ácidos borónicos/ésteres en la Etapa B y diversas anilinas, en la Etapa C.

Ejemplo 17: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



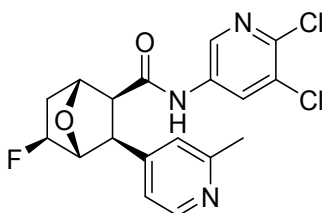
LC-MS: t. a. = 1,19 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,24 – 5,08 (m, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 3,05 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,85 – 1,70 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 18: (1R,2S,3S,4R,5S)-5-fluoro-3-(2-metilpiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



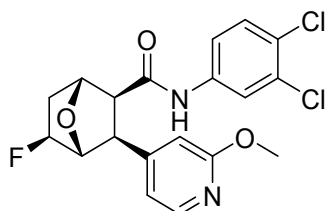
LC-MS: t. a. = 1,15 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,15 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,15 – 4,98 (m, 1H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 3,36 – 3,30 (m, 1H), 3,07 – 3,02 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 19: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-fluoro-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



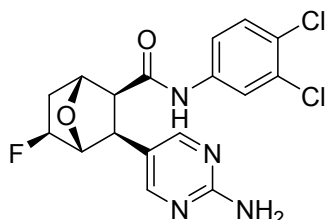
LC-MS: t. a. = 1,06 min; MS m/z [M+H]⁺ 396,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,20 – 8,14 (m, 2H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,14 – 4,97 (m, 1H), 5,03 – 5,01 (m, 1H), 4,73 – 4,68 (m, 1H), 3,33 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 20: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



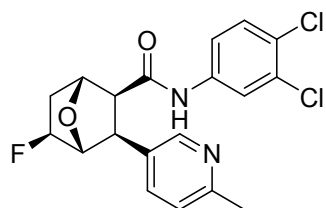
LC-MS: t. a. = 1,36 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,23 – 5,08 (m, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 21: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



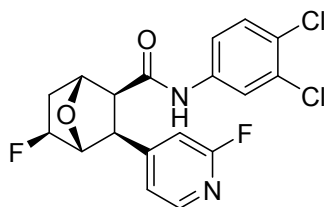
LC-MS: t. a. = 1,14 min; MS m/z [M+H]⁺ 397,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,23 – 5,05 (m, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,94 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,81 – 1,63 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 22: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,26 – 5,10 (m, 1H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 23: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,40 min; MS m/z [M+H]⁺ 399,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,25 – 5,07 (m, 1H), 4,97 – 4,94 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 24: *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

El compuesto del título se preparó a partir de metilo (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)-7-bromo-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (Intermediario **1d**) usando las Etapas A-C como en el Esquema 3.

Etapla A: A una solución en agitación de 3,4-dicloroanilina (568 mg, 3.51 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) a 0°C bajo nitrógeno se agregó trimetilaluminio en tolueno (2 M, 3,90 mL, 7,79 mmol). Después de 10 minutos, el baño de hielo se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió nuevamente hasta 0°C, y se agregó **1d** (955 mg, 3,90 mmol, disuelto en 2 mL de tolueno), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó con una solución de NH₄Cl ac. sat. y metanol. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice usando DCM y EtOAc a fin de lograr (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)-7-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,63 min; MS m/z [M+H]⁺ 373,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 1,70 – 1,66 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,42 – 1,39 (m, 1H), 1,02 – 0,98 (m, 1H).

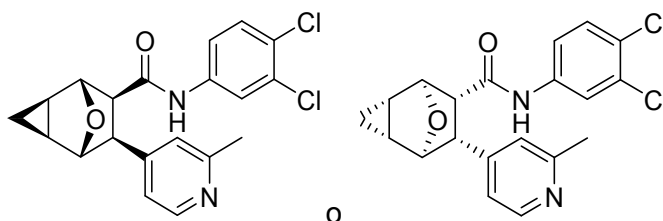
Etapla B: A una solución en agitación de (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)-7-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxamida (525 mg, 1,40 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) a 0°C se agregó ácido acético (0,321 mL), y en porciones, Zn (366 mg, 5,60 mmol). La suspensión de la reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se filtró y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado hasta pH ~7. El compuesto se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice (hexanos:EtOAc) a fin de lograr (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,54 min; MS m/z [M+H]⁺ 296,0.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 3H), 0,96 – 0,90 (m, 1H).

Etapla C: Una mezcla de (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxamida (150 mg, 0,507 mmol), 2-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (133 mg, 0,608 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (32 mg, 0,051 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (12 mg, 0,025 mmol) y carbonato de potasio (35 mg, 0,253 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) se calentó en el microondas a 100°C durante 1 h. La reacción bruta se recogió en celite, y el solvente se concentró hasta sequedad. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice usando DCM y EtOAc a fin de lograr (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*N*-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (Ejemplo 23) y (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-*N*-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (*trans*). LC-MS: t. a. = 1,29 min; MS *m/z* [M+H]⁺ 389,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,35 – 1,23 (m, 2H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H).

Ejemplos 24a y 24b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*N*-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-*N*-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-*N*-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (Ejemplo 23) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

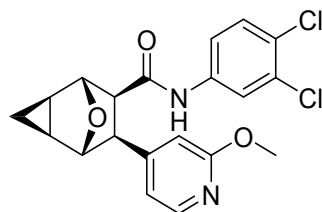
Columna: 21 x 250 mm IC @ 30 °C
Fase Móvil: 85% CO₂ / 15% MeOH + 0,5% isopropilamina
Detección: UV @ 220 nm
Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 2,80 min. Método B LC-MS: t. a. = 1,06 min; MS m/z [M+H]⁺ 388,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 2H), 0,43 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 3,26 min. Método B LC-MS: t. a. = 1,06 min; MS m/z [M+H]⁺ 388,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 2H), 0,43 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

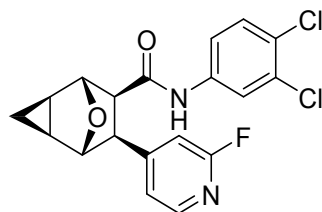
Los Ejemplos 25–46 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 23 usando metilo (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)–7–bromo–8–oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct–6–eno–6–carboxilato (Intermediario **1d**) y diversas anilinas en la Etapa A, y diversos ésteres borónicos/ácidos, en la Etapa C.

Ejemplo 25: (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)–N–(3,4–diclorofenilo)–7–(2–metoxipiridin–4–il)–8–oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano–6–carboxamida.



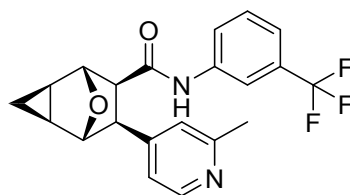
Método B LC-MS: t. a. = 1,40 min; MS m/z [M+H]⁺ 405,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,28 (s,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

Ejemplo 26: (1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)–N–(3,4–diclorofenilo)–7–(2–fluoropiridin–4–il)–8–oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano–6–carboxamida.



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

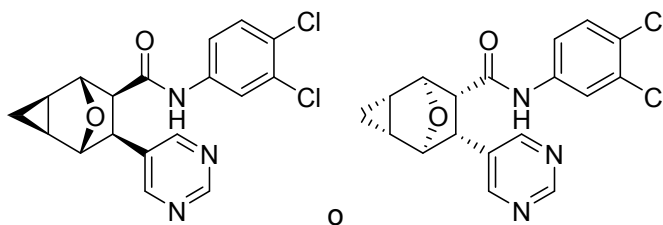
Ejemplo 27: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-metilpiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 389,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,47 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 2H), 0,44 – 0,41 (m, 1H), 0,21 – 0,16 (m, 1H).

Ejemplos 28 y 29 (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IB @ 30 °C

Fase Móvil: 75% CO₂ / 25% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

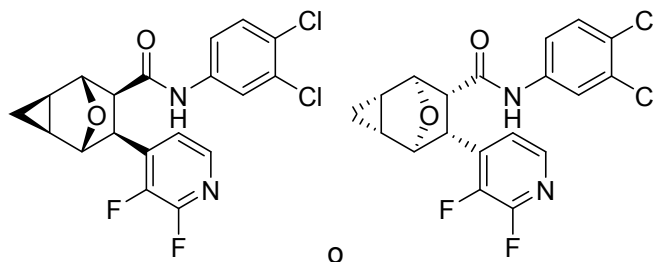
Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,28 min. Método C LC-MS: t. a. = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ 375,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 – 6,98 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,38 – 1,27 (m, 2H), 0,45 – 0,40 (m, 1H), 0,24 – 0,18 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,76 min, Método C LC-MS: t. a. = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ 375,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 – 6,98 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,38 – 1,27 (m, 2H), 0,45 – 0,40 (m, 1H), 0,24 – 0,18 (m, 1H).

Ejemplos 30 y 31 (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



- 5 La separación quiral de *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

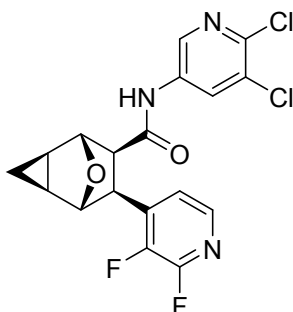
Detalles del Método:

- 10 Columna: 21 x 250 mm IA @ 30 °C
 Fase Móvil: 85% CO₂ / 15% MeOH + 0,5% isopropilamina
 Detección: UV @ 220 nm
 Caudal: 2 mL/min

- Pico 1: SFC Tiempo de retención = 2,63 min. Método D LC-MS: t. a. = 1,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 410,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,24 – 0,19 (m, 1H).

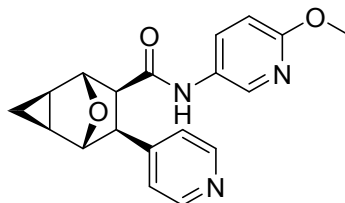
- Pico 2: SFC Tiempo de retención = 3,19 min, Método D LC-MS: t. a. = 1,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 410,8, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,24 – 0,19 (m, 1H).

- Ejemplo 32: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



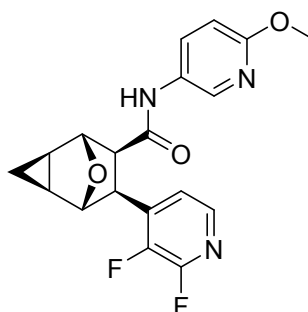
Método C LC-MS: t. a. = 1,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,43 – 1,37 (m, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,25 – 0,19 (m, 1H).

5 Ejemplo 33: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



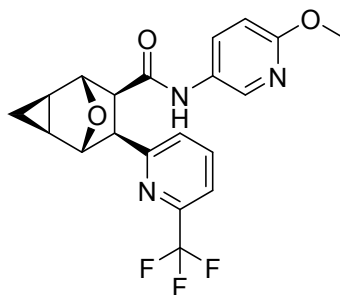
LC-MS: t. a. = 0,92 min; MS m/z [M+H]⁺ 338,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,75 (dt, J = 9,6, 0,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 2H), 0,47 – 0,41 (m, 1H), 0,25 – 0,18 (m, 1H).

Ejemplo 34: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



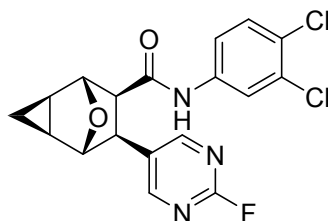
15 Método C LC-MS: t. a. = 0.89 min; MS m/z [M+H]⁺ 373.9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,34 – 1,29 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,23 – 0,16 (m, 1H).

20 Ejemplo 35: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-(trifluorometilo)piridin-2-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



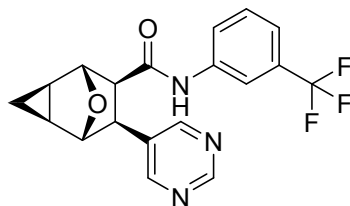
LC-MS: t. a. = 1,47 min; MS m/z [M+H]⁺ 406,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,78 (d, *J* = 9,7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

Ejemplo 36: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-fluoropirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



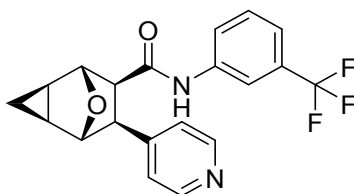
Método B LC-MS: t. a. = 1,50 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,66 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,37 – 1,26 (m, 2H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,25 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplo 37: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(pirimidin-5-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



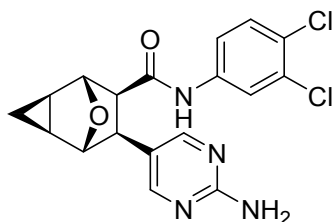
LC-MS: t. a. = 1,41 min; MS m/z [M+H]⁺ 376,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 0,46 – 0,41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

Ejemplo 38: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



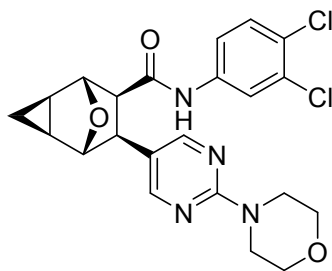
LC-MS: t. a. = 1,28 min; MS m/z [M+H]⁺ 375,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 9,7 Hz,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

Ejemplo 39: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



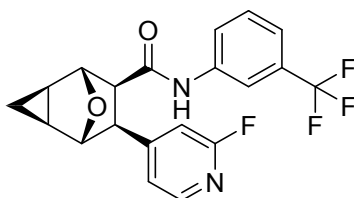
LC-MS: t. a. = 1,24 min; MS m/z [M+H]⁺ 391,0, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,32 – 1,26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

Ejemplo 40: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-morfolinopirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



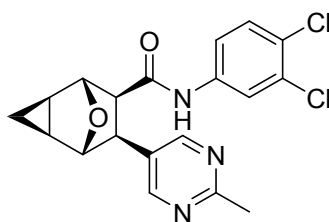
LC-MS: t. a. = 1,55 min; MS m/z [M+H]⁺ 461,1, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,48 (s, 8H), 3,39 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,28 – 1,23 (m, 1H), 0,44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

Ejemplo 41: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,58 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,1, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 6,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,62 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 2H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplo 42: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



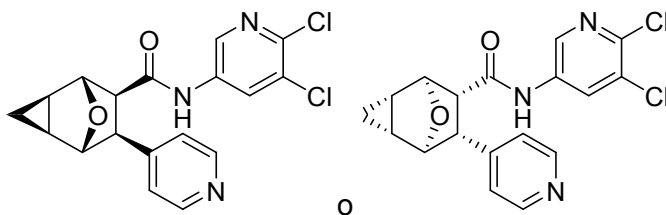
Método B LC-MS: t. a. = 1,35 min; MS m/z [M+H]⁺ 390,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,37 – 1,31 (m, 1H), 1,30 – 1,25 (m, 1H), 0,46 – 0,40 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplo 43: rac-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

LC-MS: t. a. = 1,17 min; MS m/z [M+H]⁺ 376,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 0,46 – 0,42 (m, 1H), 0,26 – 0,18 (m, 1H).

Ejemplos 43a y 43b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



La separación quiral de rac-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (Ejemplo 43) por medio de la Cromatografía

de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 30 x 250 mm IC @ 30 °C

5 Fase Móvil: 65% CO₂ / 35% MeOH + 0,5% isopropilamina

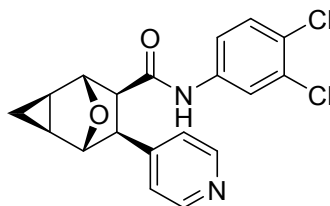
Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,64 min. LC-MS: t. a. = 1,17 min; MS m/z [M+H]⁺ 376,0, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 0,46 – 0,42 (m, 1H), 0,26 – 0,18 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,80 min. LC-MS: t. a. = 1,17 min; MS m/z [M+H]⁺ 376,0, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,68 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 0,46 – 0,42 (m, 1H), 0,26 – 0,18 (m, 1H).

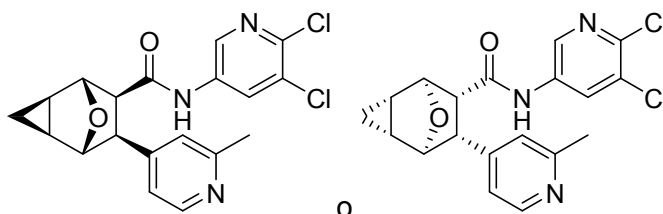
Ejemplo 44: (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



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

Ejemplos 45 y 46 (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metilpiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metilpiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metilpiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida por medio de la

Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

5 Fase Móvil: 70% CO₂ / 30% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,50 min. LC-MS: t. a. = 1,19 min; MS m/z [M+H]⁺ 390,0.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,36 – 1,26 (m, 2H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,54 min, LC-MS: t. a. = 1,19 min; MS m/z [M+H]⁺

15 390,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,36 – 1,26 (m, 2H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Ejemplo 47: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

20 El compuesto del título se preparó a partir de metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1e**) usando las Etapas A-C como en el Esquema 3.

Etapas A: A una solución en agitación de 3,4-dicloroanilina (44,0 g, 271 mmol) en tolueno
25 anhidro (100 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó trimetilaluminio en tolueno (2 M, 313 mL, 626 mmol). Después de 10 minutos, el baño de hielo se eliminó, y la mezcla se agitó a t. a. durante 30 minutos. La reacción se enfrió nuevamente hasta 0°C, y se agregó la mezcla de metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario
30 **1e**, 26,0 g, 104 mmol) en 600 mL de tolueno, y la reacción se agitó a t. a. durante 6 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y lentamente se apagó con cloruro de amonio acuoso saturado (500 mL). La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc (500 mL 3x) y metanol (100 mL 2x). La capa orgánica combinada se lavó con NH₄Cl ac. sat. (300 mL), agua (300 mL), salmuera (300 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El compuesto bruto se purificó por medio de la
35 cromatografía de columna de sílice usando PE y EtOAc a fin de obtener la mezcla de (1R,4S,5S)-3-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida y (1S,4S,6R)-3-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-

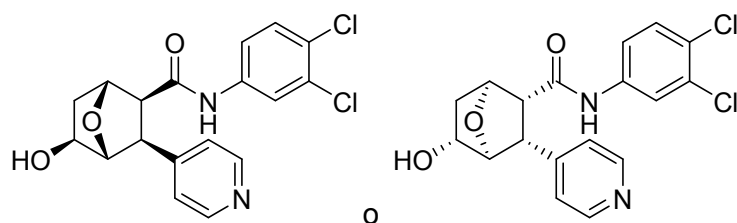
carboxamida como una mezcla 2:1 de regioisómeros de alcohol de modo de favorecer el producto 5-hidroxi en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,79 – 7,78 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 5,38 – 5,36 (m, 0,7H), 5,18 – 5,17 (m, 0,3H), 5,02 – 5,01 (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).

Etapa B: A una solución en agitación de una mezcla de (1R,4S,5S)-3-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida y (1S,4S,6R)-3-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida (14,5 g, 38,3 mmol) en THF (240 mL) y H₂O (60 mL) a 0°C se agregaron AcOH (18,0 mL) y polvo de Zn (20,0 g, 306 mmol). La suspensión de la reacción se agitó a t. a. durante 2 h. La reacción se filtró y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta pH 7. El compuesto se extrajo con etil acetato (200 mL 3x). La capa orgánica se lavó con agua (200 mL), salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El sólido resultante se trituroó con MTBE (30 mL), luego se filtró para recoger el sólido a fin de obtener una mezcla de regioisómeros de (1R,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida y (1S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, 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).

Etapa C: Una mezcla de (1R,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida y (1S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamida (250 mg, 0,833 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (133 mg, 1,08 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (52 mg, 0,083 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (21 mg, 0,042 mmol) y carbonato de potasio (58,0 mg, 0,416 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1,5 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. La mezcla de reacción se concentró sobre celite y se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice a fin de lograr *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida en forma de una mezcla ~2:1 de regioisómeros de alcohol de modo de favorecer el producto 5-hidroxi. LC-MS: t. a. = 1,10 min; MS *m/z* [M+H]⁺ 379,0.

Ejemplo 47a: (correspondiente a Pico 1).

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 47) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró el compuesto que se cita a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 30 x 250 mm IC @ 30 °C

Fase Móvil: 70% CO₂ / 30% MeOH + 0,5% isopropilamina

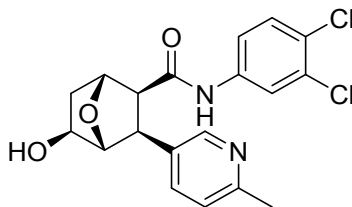
Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

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

Los Ejemplos 48–62 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 47 usando metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1e**) y diversas anilinas en la Etapa A, y diversos ésteres borónicos/ácidos, en la Etapa C.

Ejemplo 48: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



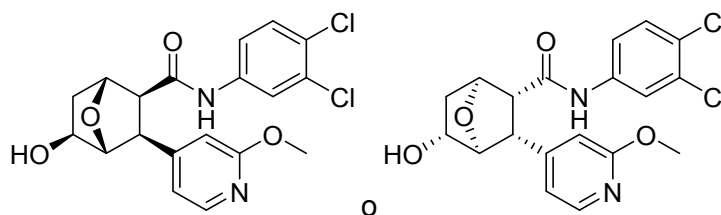
LC-MS: t. a. = 1,20 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 1H), 4,82 (d, *J* = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,05 – 4,02 (m, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,98 (m, 1H), 1,49 – 1,43 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 49: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

LC-MS: t. a. = 1,32 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,96 – 4,93 (m, 1H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplos 49a y 49b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 49) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IF @ 30 °C

Fase Móvil: 65% CO₂ / 35% MeOH + 0,5% isopropilamina

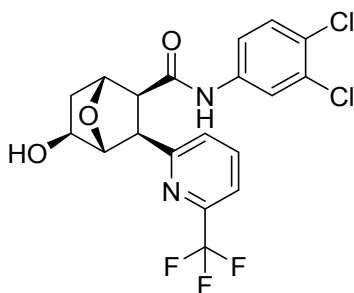
Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,10 min. LC-MS: t. a. = 1,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,0, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 1H).

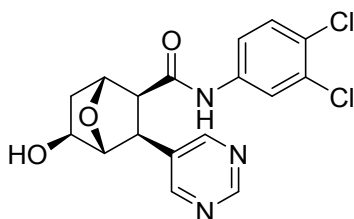
Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,81 min. LC-MS: t. a. = 1,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 1H).

Ejemplo 50: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-(trifluorometilo)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,57 min; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 51: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



5

LC-MS: t. a. = 1,26 min; MS m/z [M+H]⁺ 380,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,03 – 4,99 (m, 1H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,38 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

10

Ejemplo 52: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

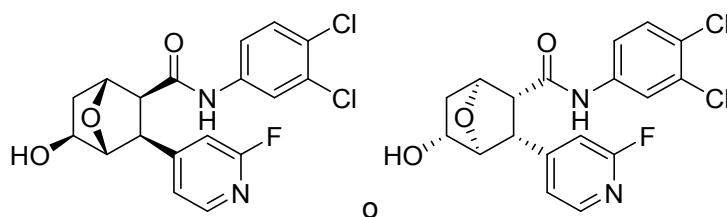
LC-MS: t. a. = 1,39 min; MS m/z [M+H]⁺ 397,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

15

Ejemplos 52a y 52b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida

20



La separación quiral de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 52) por medio de la

Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IF @ 30 °C

5 Fase Móvil: 95–50% CO₂ / 5–50% MeOH + 0,5% isopropilamina en 5 minutos

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 3,15 min. LC–MS: t. a. = 1,30 min; MS m/z [M+H]⁺ 397,0.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 4,12 min. LC–MS: t. a. = 1,30 min; MS m/z [M+H]⁺

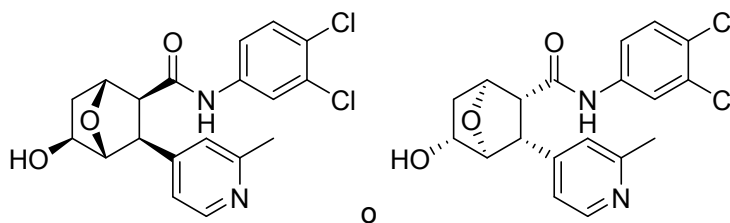
15 397,0, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H).

Ejemplo 53: *rac*–(1R,2S,3S,4R,5S)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–hidroxi–3–(2–metilpiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida.

20 LC–MS: t. a. = 1,18 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,0, ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplos 53a y 53b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1R,2S,3S,4R,5S)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–hidroxi–3–(2–metilpiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida o (1S,2R,3R,4S,5R)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–hidroxi–3–(2–metilpiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida.



25

La separación quiral de *rac*–(1R,2S,3S,4R,5S)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–hidroxi–3–(2–metilpiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida (Ejemplo 53) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

30 **Detalles del Método:**

Columna: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

Fase Móvil: 80% CO₂ / 20% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

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

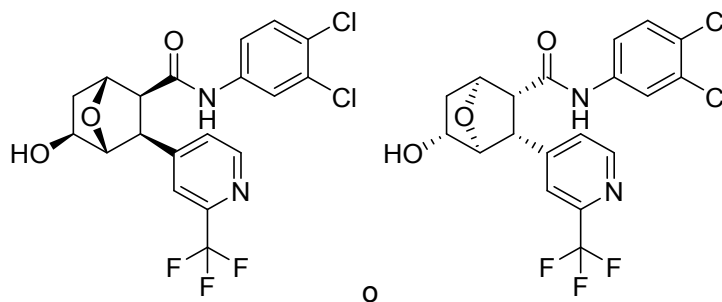
Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,79 min. LC-MS: t. a. = 1,10 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,03 – 7,00 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,17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

Ejemplo 54: *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

LC-MS: t. a. = 1.48 min; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,99 – 4,97 (m, 1H), 4,89 – 4,86 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,07 – 4,03 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,06 – 2,00 (m, 1H), 1,52 – 1,46 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplos 54a y 54b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 54) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm AD @ 30 °C

Fase Móvil: 80% CO₂ / 20% MeOH + 0,5% isopropilamina

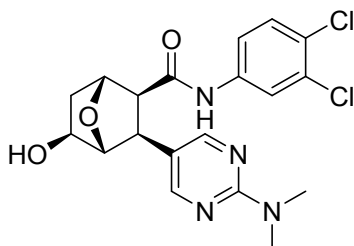
Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

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

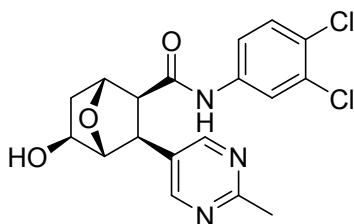
Pico 2: SFC Tiempo de retención = 1,28 min. LC-MS: t. a. = 1,42 min; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,04 – 4,96 (m, 1H), 4,90 – 4,84 (m,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

Ejemplo 55: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-(dimetiloamino)pirimidin-5-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



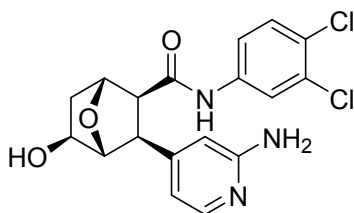
LC-MS: t. a. = 1,28 min; MS m/z [M+H]⁺ 423,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,93 – 4,89 (m, 1H), 4,80 – 4,77 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,91 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,01 – 1,96 (m, 1H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 56: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



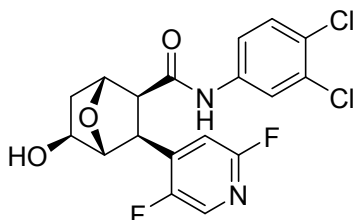
LC-MS: t. a. = 1,20 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,85 – 4,79 (m, 1H), 4,59 – 4,53 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,33 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 57: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



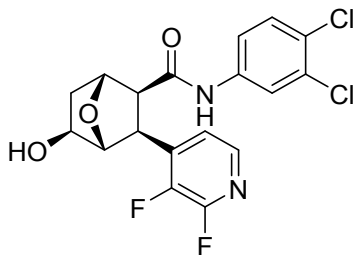
LC-MS: t. a. = 1,10 min; MS m/z $[M+H]^+$ 394,0. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,73 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,58 – 6,55 (m, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,85 – 4,82 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,03 – 3,99 (m, 1H), 3,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,01 – 1,96 (m, 1H), 1,49 – 1,43 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 58: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2,5-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



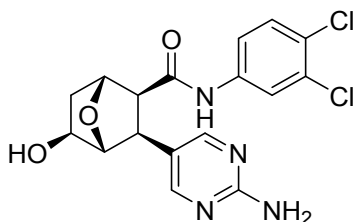
LC-MS: t. a. = 1,38 min; MS m/z $[M+H]^+$ 415,0. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,98 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 5,06 – 5,01 (m, 1H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 3,63 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,52 – 1,46 (m, 1H), ~2:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 59: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2,3-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



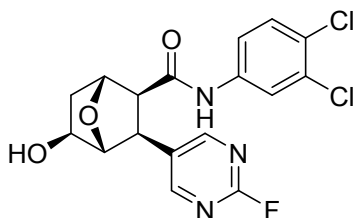
LC-MS: t. a. = 1,40 min; MS m/z $[M+H]^+$ 415,0. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,34 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,04 – 5,01 (m, 1H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,70 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,53 – 1,46 (m, 1H). ~2:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 60: (1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



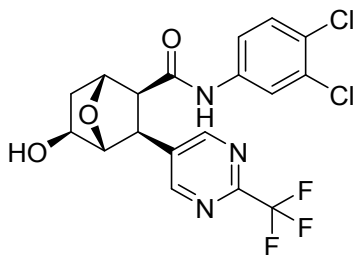
LC-MS: t. a. = 1,11 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,92 – 4,89 (m, 1H), 4,81 – 4,76 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,01 – 3,97 (m, 1H), 3,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,00 – 1,94 (m, 1H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 61: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropirimidin-5-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



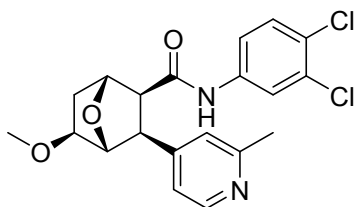
LC-MS: t. a. = 1,33 min; MS m/z [M+H]⁺ 398,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,42 – 7,41 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,02 – 4,98 (m, 1H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,06 – 4,02 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,52 – 1,46 (m, 1H), ~2:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 62: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



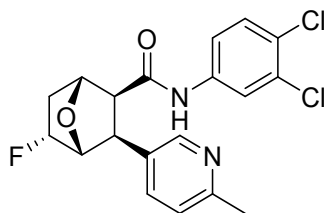
LC-MS: t. a. = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ 448,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,89 – 4,85 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,09 – 4,05 (m, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,09 – 2,03 (m, 1H), 1,56 – 1,47 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 63: (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-metoxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



El Ejemplo 63 descrito se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 47 usando metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1f**), 3,4-dicloroanilina en la Etapa A, y ácido (2-metilopiridin-4-il)borónico, en la Etapa C. LC-MS: t. a. = 1,23 min; MS m/z [M+H]⁺ 407,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,86 – 4,81 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,76 – 3,72 (m, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,06 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,03 – 1,97 (m, 1H), 1,54 – 1,48 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de metoxi.

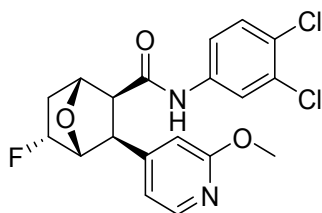
Ejemplo 64: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó a partir de (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (intermediario **4a**, Ejemplo 48) usando la Etapa A como en el Esquema 4.

Etapa A: A una solución en agitación de (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (25 mg, 0,064 mmol) en DCM (1 mL) a temperatura ambiente se agregaron Xtalfluor-E (36 mg, 0,16 mmol) y Et₃N-3HF (0,031 mL, 0,19 mmol), y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. El compuesto bruto se extrajo con DCM 3x. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice a fin de lograr (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida como una mezcla desconocida de regioisómeros de flúor. LC-MS: t. a. = 1,38 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,0.

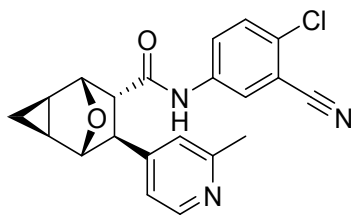
Ejemplo 65: (1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



Ejemplo 65 se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 64 usando (1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Intermediario **4a**, Ejemplo 49) en la Etapa A. LC-MS:

5 t. a. = 1,53 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,64 (d, J = 72,4 Hz, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 – 3,66 (m, 1H), 3,46 – 3,42 (m, 1H), 3,16 – 3,13 (m, 1H), 1,99 – 1,95 (m, 1H), 1,79 – 1,75 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

10 Ejemplo 66: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-cloro-3-cianofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



El compuesto del título se preparó a partir de metilo (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (Intermediario **1d**) usando las Etapas A-B y

15 Etapa D como en el Esquema 2.

Etapa A: A una solución en agitación de metilo (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (**1d**, 4,70 g, 19,2 mmol) en THF (25 mL) y agua (6 mL) a 0°C se agregó ácido acético (4,40 mL), y en porciones, polvo de Zn (5,00 g, 77,0 mmol). La suspensión de la reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 15 minutos. La

20 reacción se filtró y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta pH ~7. El compuesto se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró, y se secó al vacío. El compuesto bruto (1S,2S,4R,5R)-metilo 8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato se usó en la siguiente etapa sin otra purificación. LC-MS: t. a. = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ 167,1.

25 **Etapa B:** Una mezcla de (1S,2S,4R,5R)-metilo 8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (800 mg, 4,81 mmol), 2-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,27 g, 5,78 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (300 mg, 0,481 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (119 mg, 0,241 mol) y carbonato de potasio (332 mg, 2,41 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2,5 mL) se calentó a 100°C durante 1 h en el

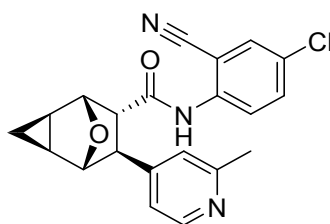
30 microondas. Se agregó Celite a la mezcla de reacción, y el solvente se eliminó bajo presión

reducida. El compuesto se purificó por medio de la FCC a fin de lograr (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-metilo 7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxilato (*cis*) y (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-metilo 7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxilato (*trans*). *cis* LC-MS: t. a. = 0,88 min; MS m/z [M+H]⁺ 260,1. *trans* LC-MS: t. a. = 0,96 min; MS m/z [M+H]⁺ 260,1.

Etapa C: A una solución en agitación de (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-metilo 7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxilato (75,0 mg, 0,289 mmol) y 5-amino-2-clorobenzonitrilo (44,0 mg, 0,289 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C se agregó LiHMDS (1 M, 0,434 mL, 0,434 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó LiHMDS (1 M, 0,434 mL, 0,434 mmol), y la reacción continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó Celite, y el solvente se concentró. El compuesto bruto se purificó por medio de la FCC a fin de lograr el compuesto del título (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-cloro-3-cianofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida. Método B LC-MS: t. a. = 1,11 min; MS m/z [M+H]⁺ 380,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,20 – 1,15 (m, 1H), 0,43 – 0,39 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

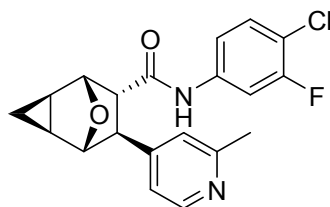
Los Ejemplos 67–76 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 66 usando metilo (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (Intermediario **1d**), diversos ácidos borónicos/ésteres en la Etapa B, y diversas anilinas, en la Etapa D.

Ejemplo 67: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-cloro-2-cianofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



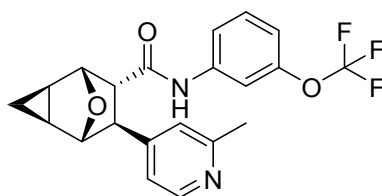
Método B LC-MS: t. a. = 1,04 min; MS m/z [M+H]⁺ 380,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s,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

Ejemplo 68: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-cloro-3-fluorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



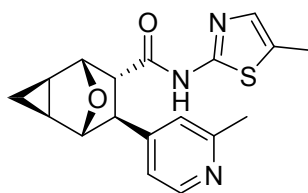
Método C LC-MS: t. a. = 1,47 min; MS m/z [M+H]⁺ 373,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 12,0, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,18 – 1,13 (m, 1H), 0,43 – 0,39 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

Ejemplo 69: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metilpiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



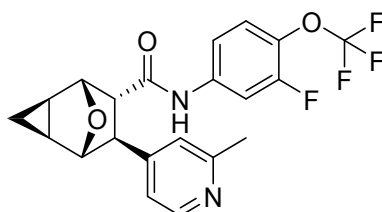
LC-MS: t. a. = 1,47 min; MS m/z [M+H]⁺ 405,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,19 – 1,13 (m, 1H), 0,43 – 0,37 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Ejemplo 70: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metilpiridin-4-il)-N-(5-metilotiazol-2-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



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

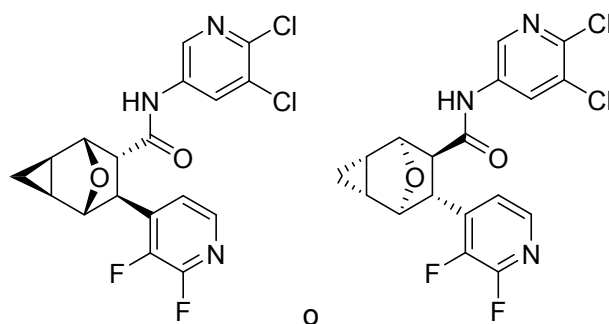
Ejemplo 71: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo)-7-(2-metilpiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,50 min; MS m/z [M+H]⁺ 423,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,57 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,11 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 1,21 – 1,13 (m, 1H), 0,44 – 0,37 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Ejemplos 72 y 73 (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamidacarboxamida o (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamidacarboxamida por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IA @ 30 °C

Fase Móvil: 85% CO₂ / 15% MeOH + 0,5% isopropilamina

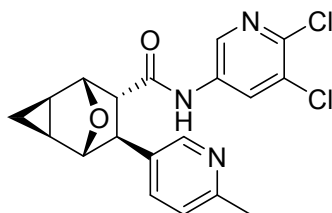
Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 2,61 min. LC-MS: t. a. = 1,69 min; MS m/z [M+H]⁺ 412,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 1,38 – 1,31 (m, 1H), 1,26 – 1,21 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,24 – 0,16 (m, 1H).

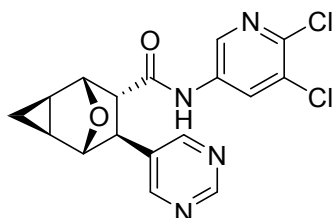
Pico 2: SFC Tiempo de retención = 3,23 min. LC-MS: t. a. = 1,69 min; MS m/z [M+H]⁺ 412,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 1,38 – 1,31 (m, 1H), 1,26 – 1,21 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,24 – 0,16 (m, 1H).

Ejemplo 74: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



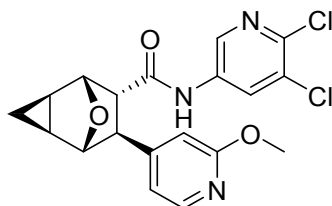
LC-MS: t. a. = 1,28 min; MS m/z [M+H]⁺ 390,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,54 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,24 – 1,17 (m, 1H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

Ejemplo 75: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,43 min; MS m/z [M+H]⁺ 377,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,62 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,22 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,37 – 1,32 (m, 1H), 1,28 – 1,21 (m, 1H), 0,44 – 0,40 (m, 1H), 0,22 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplo 76: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



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

Ejemplo 77: rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

El compuesto del título se preparó a partir de metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-7-

oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1e**) usando las Etapas A-B y Etapa D como en el Esquema 2.

Etapa A: Una solución de metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (**1e**, 1,40 g, 5,62 mmol) y AcOH (1,61 mL, 28,1 mmol) en 1:1 THF:agua (15 mL) se trató con polvo de Zn (735 mg, 11,2 mmol) y se agitó a t. a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac.sat. y salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, y las capas de EtOAc combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto resultante (1R,4R,5S)-metilo 5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y (1S,4S,6R)-metilo 6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: t. a. = 0,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 171,1.

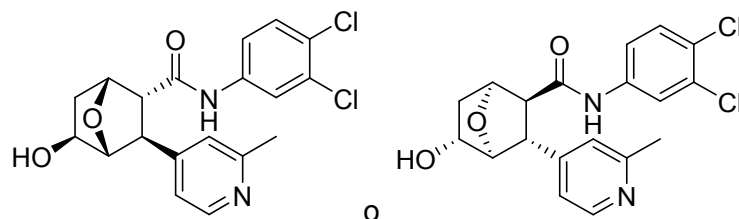
Etapa B: Una solución de producto bruto (1R,4R,5S)-metilo 5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y (1S,4S,6R)-metilo 6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (250 mg, 1,469 mmol) de la Etapa A, 2-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (386 mg, 1,763 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (91 mg, 0,147 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (36,2 mg, 0,073 mmol) y carbonato de potasio (101 mg, 0,735 mmol) en 4:1 1,4-dioxano:agua (15 mL) se desgaseó con nitrógeno y se entibió a 110°C durante 1 h en un reactor de microondas. La reacción se repitió en la misma escala un total de cuatro veces bajo condiciones idénticas. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron sobre celite, y se purificaron por medio de la FCC a fin de lograr (1R,2S,3S,4R,5S)-metilo 5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato y (1S,2S,3S,4S,6R)-metilo 6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato en forma de una mezcla de regioisómeros de alcohol (*cis*), y (1R,2R,3S,4R,5S)-metilo 5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato y (1S,2R,3S,4S,6R)-metilo 6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato, en forma de una mezcla de regioisómeros de alcohol (*trans*). *cis*: LC-MS: t. a. = 0,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 264,2. *trans*: LC-MS: t. a. = 0,33 min; MS m/z [M+H]⁺ 264,2.

Etapa C: Una solución de (1R,2R,3S,4R,5S)-metilo 5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato y (1S,2R,3S,4S,6R)-metilo 6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (338 mg, 1,284 mmol) y 3,4-dicloroanilina (416 mg, 2,57 mmol) en THF (Volumen: 16 mL) a t. a. se trató con LiHMDS (5,14 mL, 5,14 mmol) y se agitó a t. a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró sobre celite y se purificó por medio de la FCC a fin de lograr *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida en forma de una mezcla ~8:1 de regioisómeros de alcohol de modo de favorecer el producto 5-hidroxi. LC-MS: t. a. = 1,20 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (d, J

= 5,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,90 – 4,87 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,98 – 3,95 (m, 1H), 3,18 – 3,14 (m, 1H), 2,96 – 2,93 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 – 2,04 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).

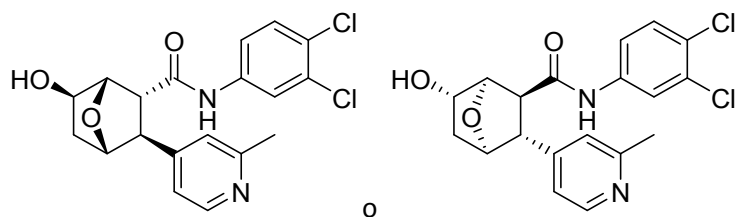
5 Ejemplos 77a y 77c (correspondientes a Pico 1 y Pico 3a).

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



10 Ejemplo 77b y 77d (correspondientes a Pico 2 y Pico 3b).

(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1R,2S,3R,4R,6S)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



15 La separación quiral de *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida como una mezcla ~8:1 de regioisómeros de alcohol (Ejemplo 77) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

20 Columna: 21 x 250 mm AD-H @ 30 °C
 Fase Móvil: 80% CO₂ / 20% MeOH + 0,5% isopropilamina
 Detección: UV @ 220 nm
 Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 2,14 min. LC-MS: t. a. = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,1.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,19 – 3,14 (m, 1H), 2,96 – 2,92 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 3,56 min. LC-MS: t. a. = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,95 – 4,90 (m, 1H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,26 – 3,21 (m, 1H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,55 – 1,48 (m, 1H).

Pico 3: SFC Tiempo de retención = 4,22 min. El tercer pico eluido aislado usando Cromatografía de Fluido Supercrítico se concentró y se volvió a purificar por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones a fin de lograr los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm AS-H @ 30 °C

Fase Móvil: 85% CO₂ / 15% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

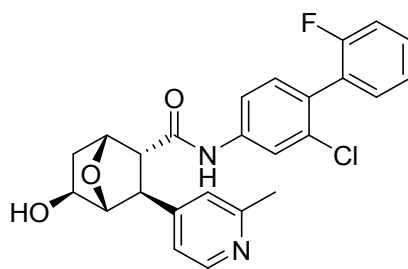
Caudal: 2 mL/min

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

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

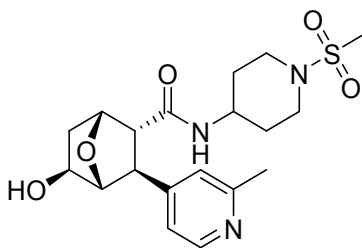
Los Ejemplos 78–91 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 77 usando metilo (1R,4S,5S)–3–bromo–5–hidroxi–7–oxabicyclo[2.2.1]hept–2–eno–2–carboxilato y metilo (1S,4S,6R)–3–bromo–6–hidroxi–7–oxabicyclo[2.2.1]hept–2–eno–2–carboxilato (Intermediario **1e**) y diversos ácidos borónicos/ésteres en la Etapa B, y diversas anilinas/aminas, en la Etapa D.

Ejemplo 78: (1R,2R,3S,4R,5S)–N–(2–cloro–2'–fluoro–[1,1'–bifenilo]–4–il)–5–hidroxi–3–(2–metilopiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida.



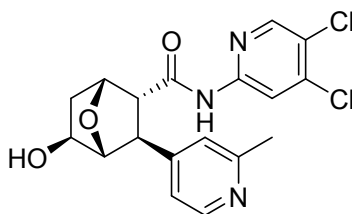
LC-MS: t. a. = 0,89 min; MS m/z [M+H]⁺ 453,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 5,00 – 4,97 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,22 – 3,19 (m, 1H), 3,00 – 2,96 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,46 – 1,41 (m, 1H), ~3:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 79: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-(1-(metilosulfonilo)piperidin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



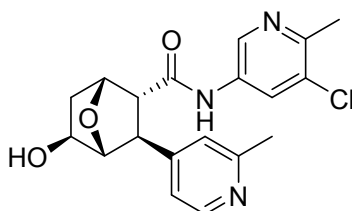
LC-MS: t. a. = 0,20 min; MS m/z [M+H]⁺ 410,2. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 80: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(4,5-dicloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



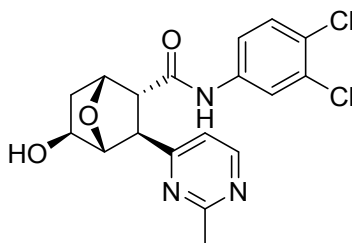
LC-MS: t. a. = 0,73 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,95 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,22 – 3,18 (m, 1H), 3,13 – 3,09 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H). ~5:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 81: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5-cloro-6-metilopiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 0,57 min; MS m/z [M+H]⁺ 374,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,96 (m, 1H), 4,93 – 4,87 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 2,99 – 2,94 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H). ~5:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

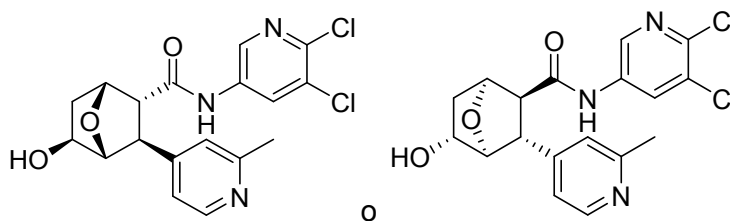
Ejemplo 82: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopirimidin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 0,83 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,1. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplos 83 y 84 (correspondientes a Pico 1 y Pico 2A).

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida en forma de una mezcla de regioisómeros de alcohol por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IA @ 30 °C

Fase Móvil: 80% CO₂ / 20% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

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

Pico 2: El segundo pico eluido aislado usando la Cromatografía de Fluido Supercrítico con Tiempo de retención = 3,03 min se concentró y se volvió a purificar por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones, a fin de lograr el compuesto que se cita a continuación:

10 Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm AD-H @ 30 °C

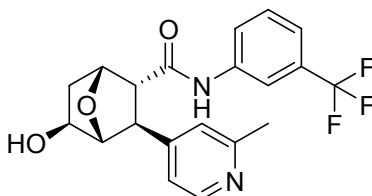
Fase Móvil: 80% CO₂ / 20% IPA+0.5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

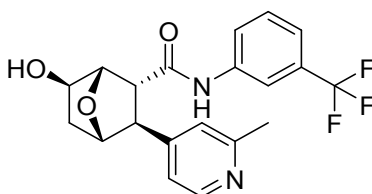
15 Pico 2A: Primer pico eluido. SFC Tiempo de retención = 2,18 min. LC-MS: t. a. = 1,05 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,02 – 4,98 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,19 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H).

20 Ejemplo 85: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



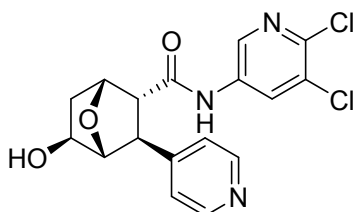
LC-MS: t. a. = 1,13 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 3,00 – 2,96 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 86: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



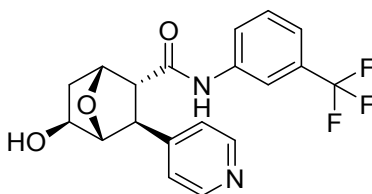
LC-MS: t. a. = 1,12 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,13 – 7,10 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,03 – 2,98 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 87: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



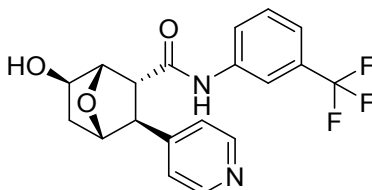
LC-MS: t. a. = 0,84 min; MS m/z [M+H]⁺ 380,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,50 – 8,46 (m, 2H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 5,04 – 4,99 (m, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), ~5:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 88: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,11 min; MS m/z [M+H]⁺ 379,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,49 – 8,46 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 3,02 – 2,98 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 89: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ 379,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 8,50 – 8,45 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m,

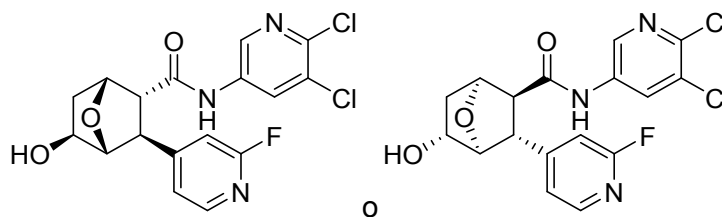
1H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 90: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

LC-MS: t. a. = 1,30 min; MS m/z [M+H]⁺ 398,1. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplos 90a y 90b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 90) en forma de una mezcla de regioisómeros de alcohol por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IF @ 30 °C

Fase Móvil: 70% CO₂ / 30% MeOH + 0,5% isopropilamina

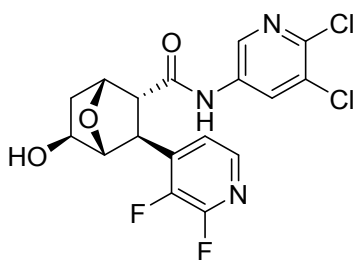
Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

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

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 1,95 min, LC-MS: t. a. = 1,30 min; MS m/z [M+H]⁺ 398,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,35 – 3,33 (m, 1H), 3,04 – 2,99 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H).

Ejemplo 91: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2,3-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

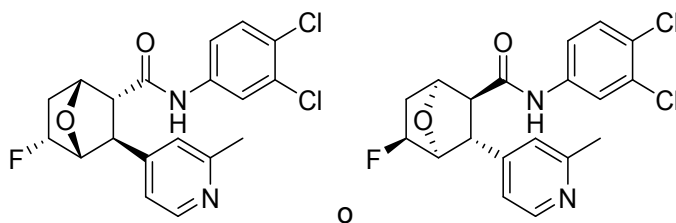


LC-MS: t. a. = 1,35 min; MS m/z [M+H]⁺ 416,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 5,11 – 5,08 (m, 1H), 4,96 – 4,93 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,64 – 3,60 (m, 1H), 3,05 – 3,02 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,49 – 1,40 (m, 1H), ~5:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Los Ejemplos 92–102 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 77 usando metilo (1R,4S,5R)-3-bromo-5-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6S)-3-bromo-6-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1g**) y diversos ácidos borónicos/ésteres en la Etapa B, y diversas anilinas, en la Etapa D.

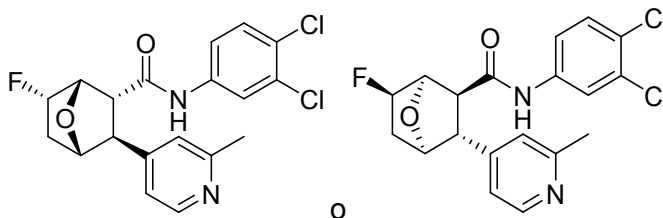
Ejemplos 92 y 94 (correspondientes a Pico 1 y Pico 3).

(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



Ejemplos 93 y 95 (correspondientes a Pico 2 y Pico 4).

(1S,2R,3S,4S,6S)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1R,2S,3R,4R,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida



La separación quiral de *rac*-(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida en forma de una mezcla de regioisómeros de flúor por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IF @ 30 °C

Fase Móvil: 95–50% CO₂ / 5–50% MeOH + 0,5% isopropilamina en 5 minutos

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

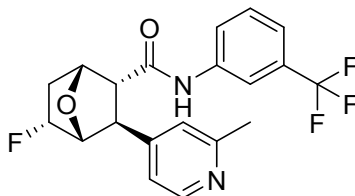
Pico 1: SFC Tiempo de retención = 2,45 min. LC–MS: t. a. = 1,35 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,24 – 5,02 (m, 1H), 4,92 – 4,87 (m, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,75 min. LC–MS: t. a. = 1,35 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,12 – 4,97 (m, 1H), 4,97 – 4,95 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,83 – 1,68 (m, 1H).

Pico 3: SFC Tiempo de retención = 2,85 min. LC–MS: t. a. = 1,35 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 0H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,24 – 5,02 (m, 1H), 4,92 – 4,87 (m, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H).

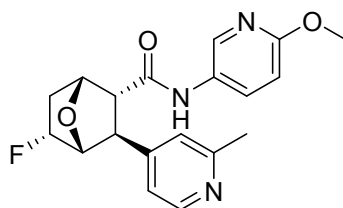
Pico 4: SFC Tiempo de retención = 3,12 min. LC–MS: t. a. = 1,35 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,12 – 4,97 (m, 1H), 4,97 – 4,95 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,83 – 1,68 (m, 1H).

Ejemplo 96: (1R,2R,3S,4R,5R)–5–fluoro–3–(2–metilopiridin–4–il)–N–(3–(trifluorometilo)fenilo)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida.



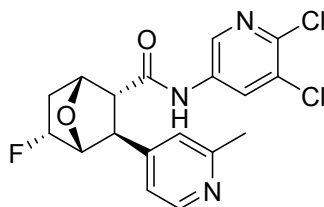
LC–MS: t. a. = 1,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,25 – 5,03 (m, 1H), 5,01 – 4,95 (m, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 97: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



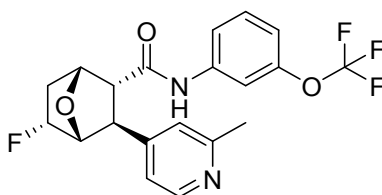
LC-MS: t. a. = 0,92 min; MS m/z [M+H]⁺ 358,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 5,24 – 5,04 (m, 1H), 4,97 – 4,91 (m, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 1H), 4,02 – 3,98 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 98: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-fluoro-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



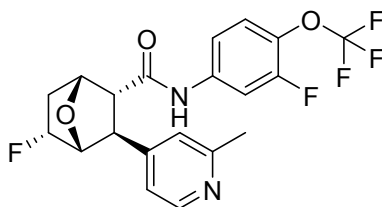
LC-MS: t. a. = 1,21 min; MS m/z [M+H]⁺ 396,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,26 – 5,05 (m, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 99: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-3-(2-metilpiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



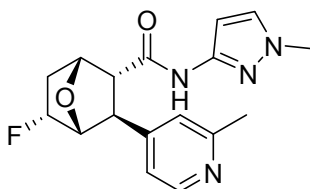
LC-MS: t. a. = 1,30 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 5,26 – 5,04 (m, 1H), 4,99 – 4,94 (m, 1H), 4,75 – 4,66 (m, 1H), 4,04 – 4,00 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 100: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo)-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



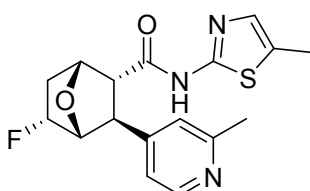
LC-MS: t. a. = 1,36 min; MS m/z [M+H]⁺ 429,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,43 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,25 – 5,04 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 4,03 – 3,99 (m, 1H), 3,25 – 3,17 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 101: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-(1-metilo-1H-pirazol-3-il)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 0,43 min; MS m/z [M+H]⁺ 331,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,22 – 5,01 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,70 – 4,65 (m, 1H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 1,75 – 1,61 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

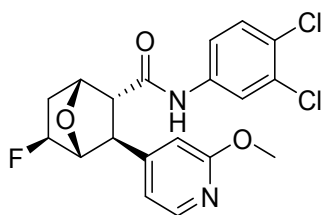
Ejemplo 102: (1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-(5-metilotiazol-2-il)-7-oxabicciclo[2.2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,04 min; MS m/z [M+H]⁺ 348,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,11 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 5,25 – 5,04 (m, 1H), 5,02 – 4,97 (m, 1H), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 1,68 – 1,53 (m, 1H), ~8:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

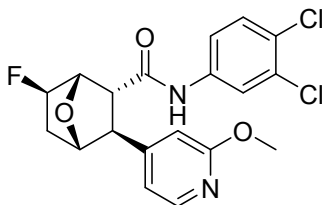
Los Ejemplos 103–116 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 77 usando metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1j**) y diversos ácidos borónicos/ésteres en la Etapa B, y diversas anilinas, en la Etapa D.

Ejemplo 103: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



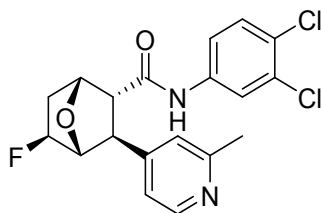
LC-MS: t. a. = 1,54 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,16 – 5,01 (m, 1H), 5,01 – 4,98 (m, 1H), 4,67 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,24 – 3,19 (m, 1H), 3,02 – 2,96 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 104: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



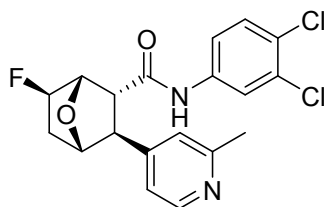
LC-MS: t. a. = 1,55 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 5,4, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 5,11 – 4,92 (m, 2H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 2,97 – 2,90 (m, 1H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,84 – 1,65 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 105: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



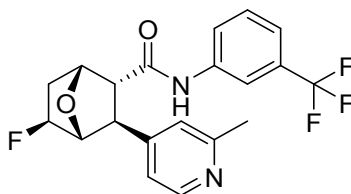
LC-MS: t. a. = 1,31 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 5,13 – 4,93 (m, 2H), 4,68 – 4,63 (m, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 106: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



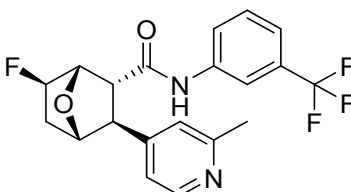
LC-MS: t. a. = 1,31 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,23 – 5,03 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 4,08 – 4,05 (m, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 107: (1R,2R,3S,4R,5S)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



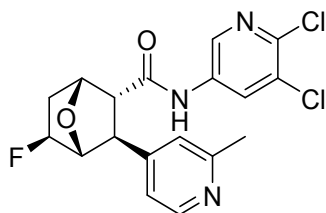
LC-MS: t. a. = 1,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,13 – 4,95 (m, 2H), 4,70 – 4,63 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 108: (1S,2R,3S,4S,6R)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



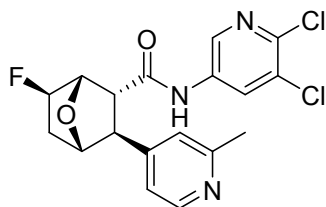
LC-MS: t. a. = 1,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 5,24 – 5,03 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,21 – 3,16 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 109: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



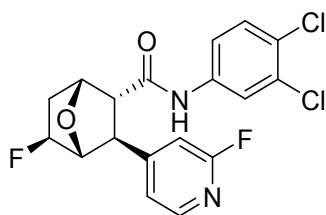
LC-MS: t. a. = 1,22 min; MS m/z [M+H]⁺ 396,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,13 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 5,13 – 4,94 (m, 2H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 110: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



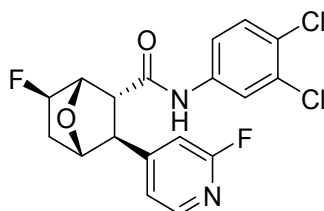
LC-MS: t. a. = 1,22 min; MS m/z [M+H]⁺ 396,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 5,24 – 5,04 (m, 1H), 4,93 – 4,89 (m, 1H), 4,64 – 4,60 (m, 1H), 4,09 – 4,05 (m, 1H), 3,22 – 3,18 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 111: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



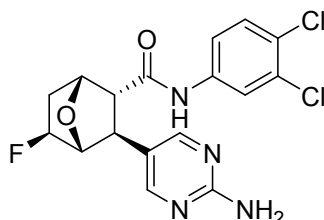
LC-MS: t. a. = 1,59 min; MS m/z [M+H]⁺ 399,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 5,13 – 4,95 (m, 2H), 4,70 – 4,65 (m, 1H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,99 – 2,94 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 112: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



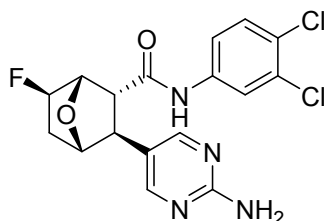
LC-MS: t. a. = 1,59 min; MS m/z $[M+H]^+$ 399,1. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 5,25 – 5,04 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 4,68 – 4,65 (m, 1H), 4,21 – 4,17 (m, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), ~5:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 113: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



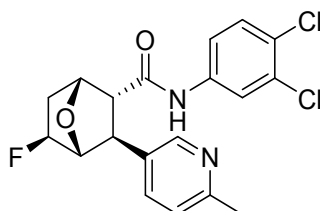
LC-MS: t. a. = 1,33 min; MS m/z $[M+H]^+$ 397,2. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,10 – 4,92 (m, 2H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 3,11 – 3,07 (m, 1H), 2,93 – 2,89 (m, 1H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 114: (1S,2R,3S,4S,6R)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



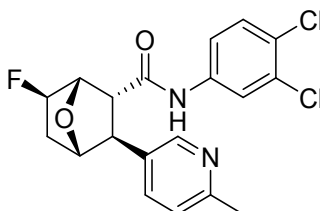
LC-MS: t. a. = 1,33 min; MS m/z $[M+H]^+$ 397,2. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,87 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,20 – 5,01 (m, 1H), 4,89 – 4,84 (m, 1H), 4,54 – 4,50 (m, 1H), 3,94 – 3,90 (m, 1H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), ~5:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 115: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



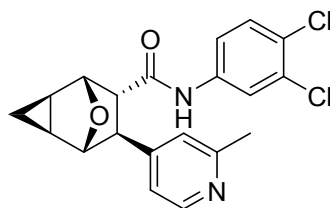
LC-MS: t. a. = 1,32 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,37 – 8,34 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,14 – 4,93 (m, 2H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 3,27 – 3,23 (m, 1H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 116: (1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,32 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,2. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 – 5,01 (m, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,58 – 4,54 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de flúor.

Ejemplo 117: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



El compuesto del título se preparó a partir de metilo (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (Intermediario **1d**) usando las Etapas A-C como en el Esquema 3.

Etapas A: A una solución en agitación de 3,4-dicloroanilina (568 mg, 3,51 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó trimetilaluminio en tolueno (2 M, 3,9 mL, 7,79 mmol). Después de 10 minutos, el baño de hielo se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió nuevamente hasta 0°C, y se agregó **1d** (955 mg, 3,90 mmol, disuelto en 2 mL de tolueno), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h.

La reacción se enfrió hasta 0°C y se apagó con una solución de NH₄Cl ac. saturado y metanol. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice usando DCM y EtOAc a fin de lograr (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,63 min; MS m/z [M+H]⁺ 373,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 1,70 – 1,66 (m, 1H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,42 – 1,39 (m, 1H), 1,02 – 0,98 (m, 1H).

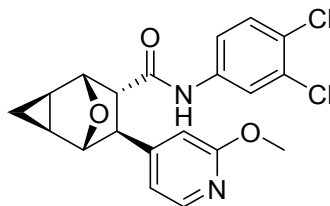
Etapa B: A una solución en agitación de (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxamida (525 mg, 1,40 mmol) en THF (10 mL) y agua (2,5 mL) a 0 °C se agregó ácido acético (0,321 mL), y en porciones, polvo de Zn (366 mg, 5,60 mmol). La suspensión de la reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se filtró y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado hasta pH ~7. El compuesto se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice (hexanos:EtOAc) a fin de lograr (1S,2S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,54 min; MS m/z [M+H]⁺ 296,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 3H), 0,96 – 0,90 (m, 1H).

Etapa C: Una mezcla de (1S,2S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxamida (150 mg, 0,507 mmol), 2-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (133 mg, 0,608 mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (32 mg, 0,051 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (12 mg, 0,025 mmol) y carbonato de potasio (35,0 mg, 0,253 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) se calentó en el microondas a 100°C durante 1 h. La reacción bruta se recogió en celite, y el solvente se concentró hasta sequedad. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice a fin de lograr (1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (*cis*) y (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (Ejemplo 117). Método B LC-MS: t. a. = 1,33 min; MS m/z [M+H]⁺ 389,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,18 – 1,13 (m, 1H), 0,43 – 0,39 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

Los Ejemplos 118–137 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 117 usando metilo (1S,2S,4R,5R)-7-bromo-8-

oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]oct-6-eno-6-carboxilato (Intermediario **1d**) y diversas anilinas en la Etapa A, y diversos ésteres borónicos/ácidos, en la Etapa C.

Ejemplo 118: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

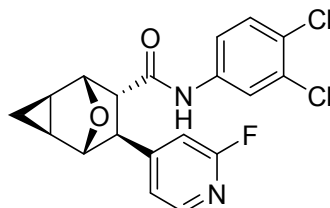


5

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

10

Ejemplo 119: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

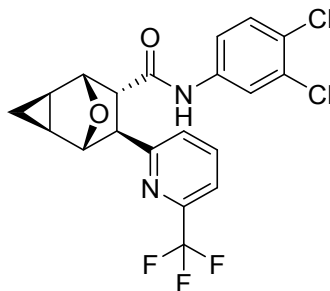


Método B LC-MS: t. a. = 1,71 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,34 – 1,30 (m, 1H), 1,20 – 1,16 (m, 1H), 0,43 – 0,40 (m, 1H), 0,19 – 0,17 (m, 1H).

15

Ejemplo 120: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(6-(trifluorometilo)piridin-2-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

20



Método B LC-MS: t. a. = 1,84 min; MS m/z [M+H]⁺ 443,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H),

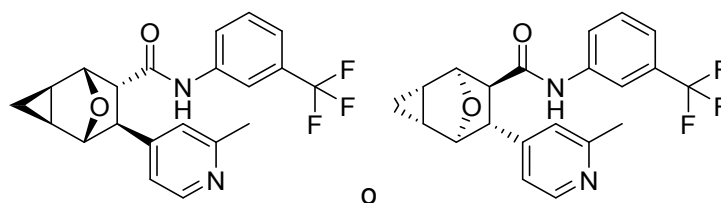
4,50 (s, 1H), 3,87 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 1,41 – 1,37 (m, 1H), 1,19 – 1,14 (m, 1H), 0,42 – 0,40 (m, 1H), 0,21 – 0,16 (m, 1H).

Ejemplo 121: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

- 5 Método B LC-MS: t. a. = 1,30 min; MS m/z $[M+H]^+$ 389,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,33 – 1,28 (m, 1H), 1,21 – 1,16 (m, 1H), 0,43 – 0,38 (m, 1H), 0,21 – 0,15 (m, 1H).

- 10 Ejemplos 121a y 121b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



- 15 La separación quiral de *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (Ejemplo 121) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

- 20 Columna: 21 x 250 mm IB @ 30 °C
Fase Móvil: 90% CO₂ / 10% MeOH + 0,5% isopropilamina
Detección: UV @ 220 nm
Caudal: 2 mL/min

- Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,28 min, LC-MS: t. a. = 1,43 min; MS m/z $[M+H]^+$ 389,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,21 – 1,15 (m, 1H), 0,43 – 0,38 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H).

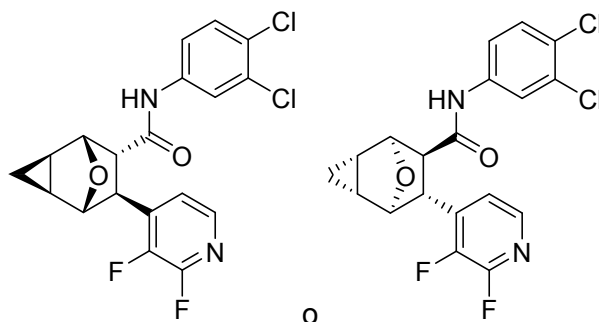
- Pico 2: SFC Tiempo de retención = 1,66 min, LC-MS: t. a. = 1,43 min; MS m/z $[M+H]^+$ 389,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,21 – 1,15 (m, 1H), 0,43 – 0,38 (m, 1H), 0,22 – 0,15 (m, 1H).

Ejemplo 122: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

Método B LC-MS: t. a. = 1,73 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,31 (m, 1H), 1,21 – 1,16 (m, 1H), 0,44 – 0,40 (m, 1H), 0,22 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplos 122a y 122b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (Ejemplo 122) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IB @ 30 °C

Fase Móvil: 85% CO₂ / 15% MeOH + 0,5% isopropilamina

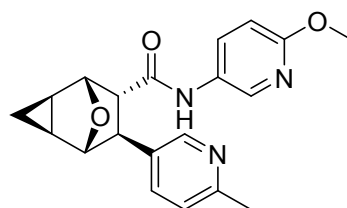
Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,86 min. Método D LC-MS: t. a. = 1,79 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,37 – 1,31 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,17 (m, 1H).

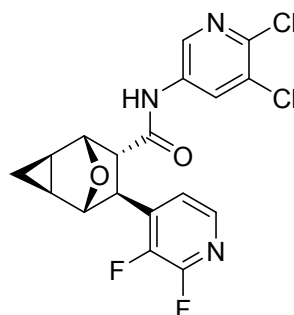
Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,43 min, LC-MS: t. a. = 1,79 min; MS m/z [M+H]⁺ 410,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,37 – 1,31 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,22 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplo 123: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



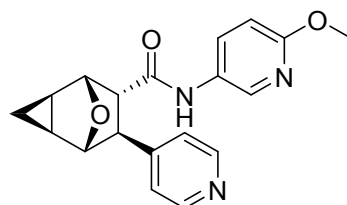
LC-MS: t. a. = 1,03 min; MS m/z [M+H]⁺ 352,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,34 – 8,32 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,9, 0,5 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,29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

Ejemplo 124: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



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

Ejemplo 125: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



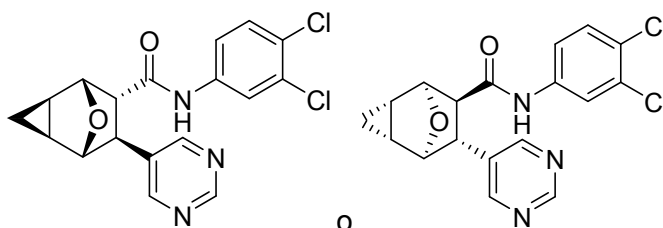
LC-MS: t. a. = 1,01 min; MS m/z [M+H]⁺ 338,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 8,35 – 8,32 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,08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

Ejemplo 126: *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.

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

Ejemplos 126a y 126b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida o (1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



La separación quiral de *rac*-(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida (Ejemplo 126) por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IB @ 30 °C

Fase Móvil: 85% CO₂ / 15% MeOH + 0,5% isopropilamina

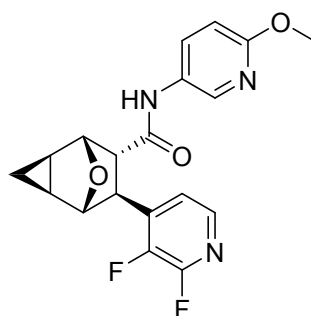
Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,88 min. Método B LC-MS: t. a. = 1,44 min; MS m/z [M+H]⁺ 375,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 1H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

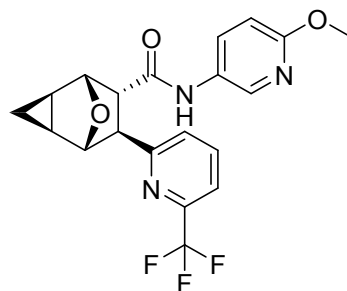
Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,43 min. Método B LC-MS: t. a. = 1,44 min; MS m/z [M+H]⁺ 375,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 1H), 0,44 – 0,39 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplo 127: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



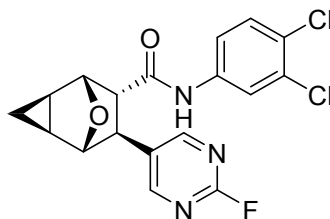
LC-MS: t. a. = 1,44 min; MS m/z [M+H]⁺ 374,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,35 – 8,32 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,9, 0,5 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 4,7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

Ejemplo 128: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-(trifluorometilo)piridin-2-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



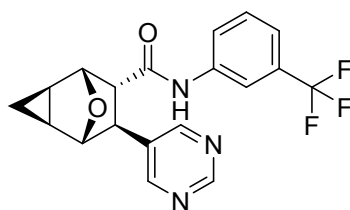
LC-MS: t. a. = 1,76 min; MS m/z [M+H]⁺ 406,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,49 (s,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

Ejemplo 129: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-fluoropirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



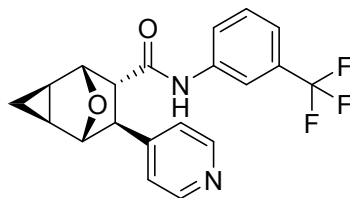
Método B LC-MS: t. a. = 1,65 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,68 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,17 (t, *J*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

Ejemplo 130: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(pirimidin-5-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



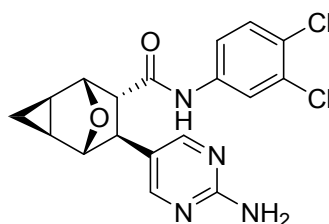
LC-MS: t. a. = 1,56 min; MS m/z [M+H]⁺ 376,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,63 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,37 – 1,32 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 0,45 – 0,39 (m, 1H), 0,23 – 0,17 (m, 1H).

Ejemplo 131: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3.2.1.0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



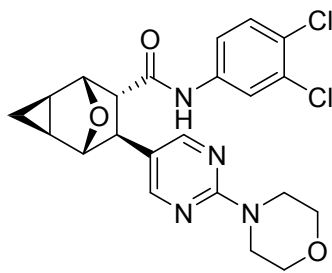
LC-MS: t. a. = 1,40 min; MS m/z [M+H]⁺ 375,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,58 (d, *J* =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

Ejemplo 132: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



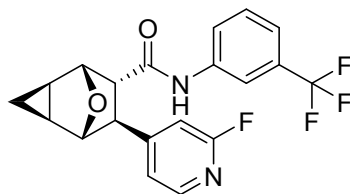
LC-MS: t. a. = 1,46 min; MS m/z [M+H]⁺ 391,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,34 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,03 (t, *J* = 4,8 Hz,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

Ejemplo 133: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-morfolinopirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



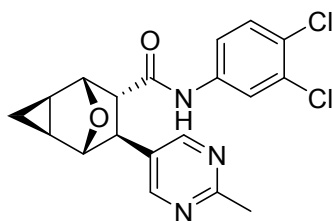
LC-MS: t. a. = 1,72 min; MS m/z [M+H]⁺ 461,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,64 (s, 8H), 3,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,05 (t, *J* = 4,8 Hz,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

Ejemplo 134: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



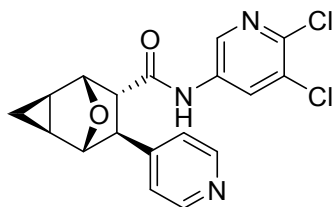
LC-MS: t. a. = 1,73 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,14 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 1,21 – 1,16 (m, 1H), 0,45 – 0,38 (m, 1H), 0,22 – 1,16 (m, 1H).

Ejemplo 135: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilpirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



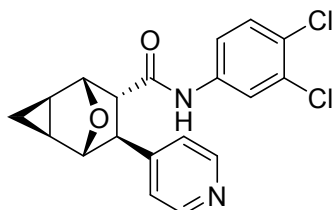
Método B LC-MS: t. a. = 1,53 min; MS m/z [M+H]⁺ 390,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,56 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,13 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,20 – 1,15 (m, 1H), 0,44 – 0,38 (m, 1H), 0,22 – 0,16 (m, 1H).

Ejemplo 136: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,28 min; MS m/z [M+H]⁺ 376,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,87 – 4,83 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,76 – 3,71 (m, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 1H), 1,38 – 1,33 (m, 1H), 1,28 – 1,22 (m, 1H), 0,45 – 0,40 (m, 1H), 0,24 – 0,17 (m, 1H).

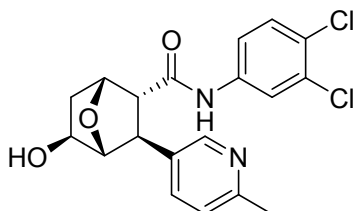
Ejemplo 137: (1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3.2.1,0^{2,4}]octano-6-carboxamida.



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

Los Ejemplos 138–154 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 117 usando metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1e**) y diversas anilinas en la Etapa A, y diversos ésteres borónicos/ácidos, en la Etapa C.

Ejemplo 138: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



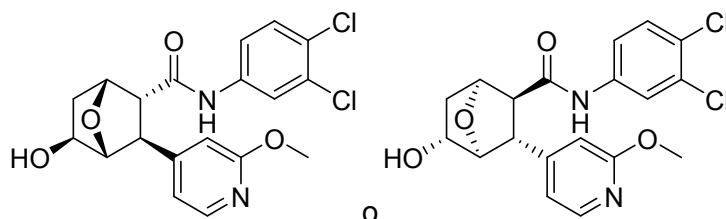
LC-MS: t. a. = 1,17 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,94 – 2,91 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 139: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

LC-MS: t. a. = 1,46 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplos 139a y 139b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

- 5 (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



- 10 La separación quiral de *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 139) como una mezcla ~4:1 de regioisómeros de alcohol por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

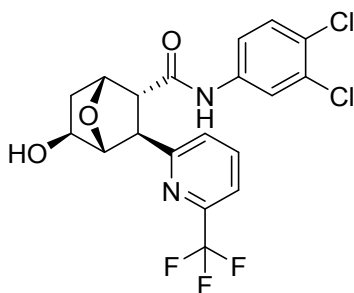
Detalles del Método:

- 15 Columna: 21 x 250 mm IB @ 30 °C
Fase Móvil: 85% CO₂ / 15% MeOH + 0,5% isopropilamina
Detección: UV @ 220 nm
Caudal: 2 mL/min

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

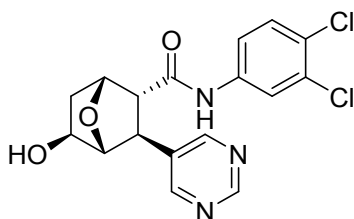
- 25 Pico 2: SFC Tiempo de retención = 3,59 min. LC-MS: t. a. = 1,38 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,92 – 4,84 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H).

Ejemplo 140: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-(trifluorometilo)piridin-2-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,69 min; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 141: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



5

LC-MS: t. a. = 1,37 min; MS m/z [M+H]⁺ 380,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,05 – 4,99 (m, 1H), 4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,05 – 3,01 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), ~6:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

10

Ejemplo 142: *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

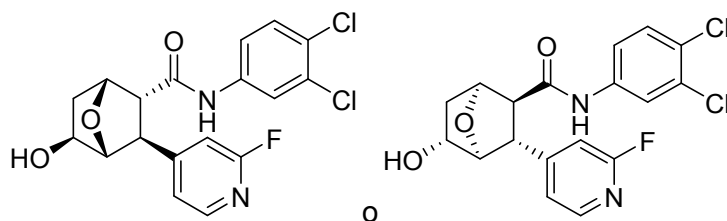
LC-MS: t. a. = 1,54 min; MS m/z [M+H]⁺ 397,0, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,03 – 5,01 (m, 1H), 4,94 – 4,90 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,99 – 3,95 (m, 1H), 3,35 – 3,31 (m, 1H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

15

Ejemplos 142a y 142b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2A).

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

20



La separación quiral de *rac*-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 142) como una mezcla ~4:1

de regioisómeros de alcohol por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm AD-H @ 30 °C

5 Fase Móvil: 75% CO₂ / 25% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,30 min. LC-MS: t. a. = 1,46 min; MS m/z [M+H]⁺ 397,0.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,33 – 3,30 (m, 1H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,46 – 1,39 (m, 1H).

Pico 2: El segundo pico eluido aislado usando Cromatografía de Fluido Supercrítico con Tiempo de retención = 4,22 min se concentró y se volvió a purificar por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones a fin de lograr el compuesto que se cita a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IC @ 30 °C

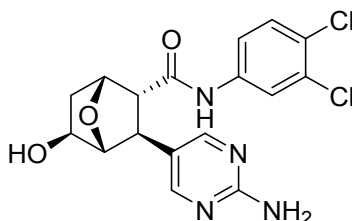
Fase Móvil: 80% CO₂ / 20% MeOH + 0,5% isopropilamina

20 Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

Pico 2A: Primer pico de elución. SFC Tiempo de retención = 1,21 min. LC-MS: t. a. = 1,46 min; MS m/z [M+H]⁺ 397,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,05 – 5,00 (m, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,33 – 3,30 (m, 1H), 3,01 – 2,96 (m, 1H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,46 – 1,39 (m, 1H).

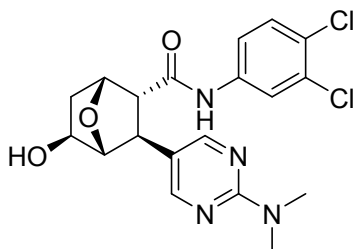
Ejemplo 143: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



30 LC-MS: t. a. = 1,27 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,93 – 4,90 (m, 1H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,96 – 3,93 (m, 1H),

3,03 – 2,99 (m, 1H), 2,91 – 2,88 (m, 1H), 2,09 – 2,04 (m, 1H), 1,42 – 1,34 (m, 1H), ~5:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 144: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-(dimetiloamino)pirimidin-5-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



5

LC-MS: t. a. = 1,39 min; MS m/z [M+H]⁺ 423,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,94 – 4,91 (m, 1H), 4,89 – 4,86 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 3,06 – 3,04 (m, 1H), 2,91 – 2,88 (m, 1H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 1,41 – 1,35 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

10

Ejemplo 145: rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

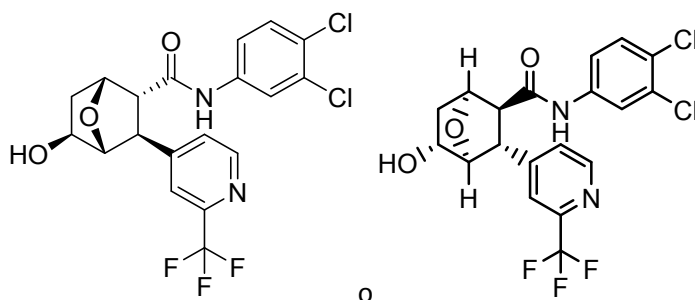
LC-MS: t. a. = 1,63 min; MS m/z [M+H]⁺ 447,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,01 – 4,99 (m, 1H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 3,42 – 3,39 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), ~5:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

15

Ejemplos 145a y 145b (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida o (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

20



La separación quiral de rac-(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 145) como una mezcla ~5:1 de regioisómeros de alcohol por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

25

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm AD-H @ 30°C

Fase Móvil: 90% CO₂ / 10% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

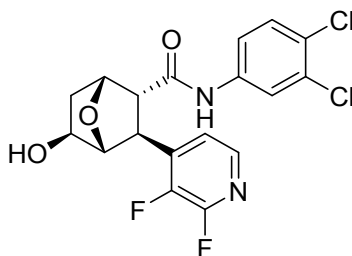
Pico 1: SFC Tiempo de retención = 3,44 min. LC-MS: t. a. = 1,71 min; MS *m/z* [M+H]⁺ 447,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,03 – 4,99 (m, 1H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 3,43 – 3,39 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H).

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 4,56 min. LC-MS: t. a. = 1,71 min; MS *m/z* [M+H]⁺

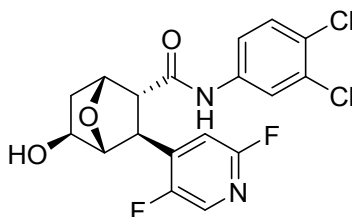
447,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,03 – 4,99 (m, 1H), 4,97 – 4,93 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H).

Ejemplo 146: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2,3-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,58 min; MS *m/z* [M+H]⁺ 415,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,09 – 5,04 (m, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,63 – 3,58 (m, 1H), 3,02 – 2,96 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), ~5:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

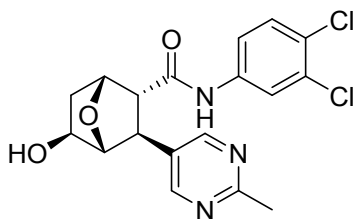
Ejemplo 147: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2,5-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,57 min; MS *m/z* [M+H]⁺ 415,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 4,7, 2,1 Hz, 1H), 5,08 – 5,01 (m, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 4,41 (s,

1H), 4,01 – 3,97 (m, 1H), 3,54 – 3,50 (m, 1H), 3,02 – 2,98 (m, 1H), 2,13 – 2,07 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 148: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

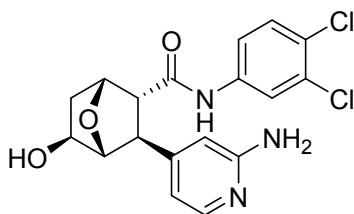


5

LC-MS: t. a. = 1,37 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,97 (dd, *J* = 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,8, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 8,8, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 4,99 – 4,96 (m, 1H), 4,94 – 4,91 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 3,01 – 2,97 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,12 – 2,06 (m, 1H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

10

Ejemplo 149: (1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

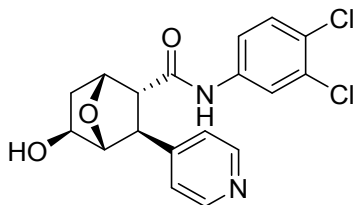


LC-MS: t. a. = 1,29 min; MS m/z [M+H]⁺ 394,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 7,98 – 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 6,37 – 6,30 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,95 – 4,91 (m, 1H), 4,85 – 4,81 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,95 – 3,91 (m, 1H), 3,01 – 2,98 (m, 1H), 2,90 – 2,86 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,41 – 1,35 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

15

Ejemplo 150: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

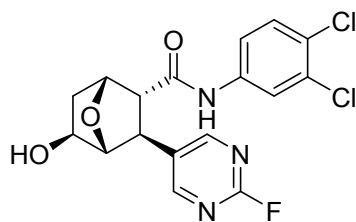
20



LC-MS: t. a. = 1,25 min; MS m/z [M+H]⁺ 379,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,50 – 8,47 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 4,99 – 4,96 (m, 1H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 2,99 – 2,95 (m, 1H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

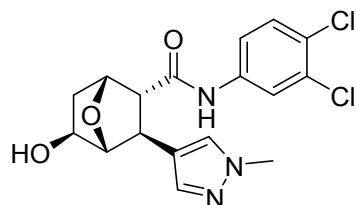
25

Ejemplo 151: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropirimidin-5-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



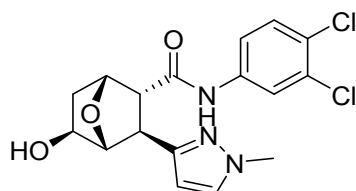
LC-MS: t. a. = 1,44 min; MS m/z [M+H]⁺ 398,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,04 – 5,01 (m, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,39 – 3,36 (m, 1H), 3,06 – 3,02 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), ~2:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 152: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



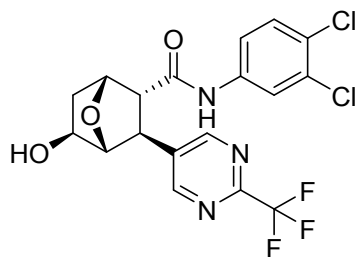
LC-MS: t. a. = 0,95 min; MS m/z [M+H]⁺ 382,1. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 153: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(1-metilo-1H-pirazol-3-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



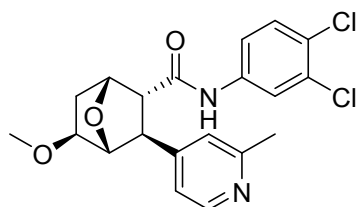
LC-MS: t. a. = 0,97 min; MS m/z [M+H]⁺ 382,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,95 – 4,86 (m, 1H), 4,81 – 4,76 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 1H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), ~4:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 154: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,13 min; MS m/z [M+H]⁺ 448,1, ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,09 – 5,02 (m, 1H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 3,12 – 3,07 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), ~5:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

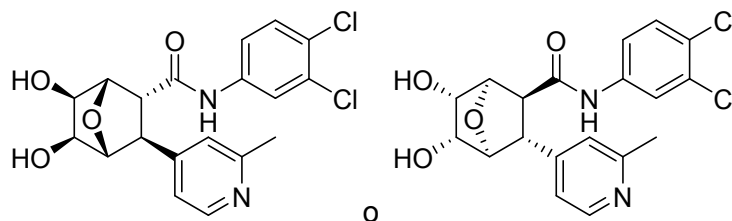
Ejemplo 155: (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-metoxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



El Ejemplo 155 descrito *infra* se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 117 usando metilo (1R,4S,5S)-3-bromo-5-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato y metilo (1S,4S,6R)-3-bromo-6-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (Intermediario **1f**) y dicloroanilina en la Etapa A, y ácido (2-metilopiridin-4-il)borónico, en la Etapa C. LC-MS: t. a. = 1,39 min; MS m/z [M+H]⁺ 407,0. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplos 156 y 157 (correspondientes a Pico 1 y Pico 2).

(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida o (1R,2S,3R,4S,5R,6S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó a partir de metilo 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato (Intermediario **1c**) usando las Etapas A-E y Etapa G como en el Esquema 5, seguido de la separación de los enantiómeros por cromatografía quiral.

Etapas A: A una solución del metilo 3-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato (10,0 g, 43,3 mmol) en 1:1 acetona/agua (200 mL) se agregó NMO (5,85 g, 43,3

mmol) a 0°C seguido de la adición por goteo de tetróxido de osmio (0,220 g, 0,866 mmol) en acetona (15 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se entibió lentamente hasta t. a. y luego se agitó durante la noche a t. a.. El solvente se concentró, y el residuo resultante se extrajo con DCM (100 mL 3x). Las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se
5 filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por medio de la FCC a fin de lograr metilo 3-bromo-5,6-dihidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato (6,5 g, 54%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,01 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,18 – 3,91 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

Etapla B: A una suspensión de metilo 3-bromo-5,6-dihidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-
10 eno-2-carboxilato (3,81 g, 14,4 mmol) en tolueno (150 mL) se agregaron (dimetoximetilo)benceno (2,63 g, 17,3 mmol) y pTsOH (137 mg, 0,719 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de la FCC a fin de lograr metilo 6-bromo-2-fenilo-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato como una mezcla 2:1 de diastereómeros. ¹H RMN (400
15 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (m, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 6,5H), 6,37 (s, 1H), 6,04 (s, 0,5H), 5,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 1,2 Hz, 0,5H), 5,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 1,2 Hz, 0,5H), 4,77 – 4,68 (m, 2H), 4,68 – 4,63 (m, 1H), 3,85 (s, 4,5H), 2:1 mezcla de diastereómeros.

Etapla C: A una solución de 3,4-dicloroanilina (0,628 g, 3,87 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó 2,0 M Me₃Al en tolueno (2,10 ml, 4,20 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó
20 durante 1 h, y la solución de metilo 6-bromo-2-fenilo-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato (1.14 g, 3.23 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó entibiar hasta t. a. y se agitó a t. a. durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl ac. saturado y se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los solventes orgánicos combinados se lavaron con
25 agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por medio de la FCC a fin de lograr (3aS,4S,7S,7aS)-6-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-2-fenilo-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida (450 mg, 26%). LC-MS: t. a. = 1,76 min; MS m/z [M+H]⁺ 482,0.

Etapla D: A una solución en agitación de (3aS,4S,7S,7aS)-6-bromo-N-(3,4-diclorofenilo)-
30 2-fenilo-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida (650 mg, 1,307 mmol) en THF (40 mL) y agua (10 mL) a 0 °C se agregó ácido acético (0,299 mL, 5,23 mmol), seguido de la adición en porciones de polvo de zinc (342 mg, 5,23 mmol). La suspensión de la reacción se dejó entibiar hasta t. a. y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta pH 7. La mezcla se extrajo con
35 etil acetato, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla bruta resultante se purificó por medio de la RP HPLC a fin de lograr (3aS,4S,7R,7aR)-N-(3,4-diclorofenilo)-2-fenilo-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-

epoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida, que se usó directamente para la siguiente etapa. LC-MS: t. a. = 1,62 y 1,66 min; MS m/z [M+H]⁺ 404,1.

Etapa E: Una mezcla de (3aS,4S,7R,7aR)-N-(3,4-diclorofenilo)-2-fenilo-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida (180 mg, 0,445 mmol), 2-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (117 mg, 0,534 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (11,0 mg, 0,022 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (28 mg, 0,045 mmol) y carbonato de potasio (30,8 mg, 0,223 mmol) se cargó con 3:1 1,4-dioxano/H₂O (16 mL) y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se entibió a 100 °C durante 1 h en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por medio de la RP HPLC a fin de lograr (4S,5R,6S,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-(2-metilopiridin-4-il)-2-fenilohexahidro-4,7-epoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,43 min; MS m/z [M+H]⁺ 497,2.

Etapa G: A una solución de (4S,5R,6S,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-(2-metilopiridin-4-il)-2-fenilohexahidro-4,7-epoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida (133 mg, 0,267 mmol) y 1,2,3,4,5-pentametilobenceno (119 mg, 0,802 mmol) en DCM (3,0 mL) se agregó por goteo 1,0 M BCl₃ en DCM (1,34 mL, 1,34 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se dejó entibiar hasta t. a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ ac. saturado, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a fin de obtener el producto bruto, que se purificó por medio de la HPLC a fin de lograr *rac*-(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida en forma de una mezcla de enantiómeros. LC-MS: t. a. = 1,06 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,1.

La separación quiral de *rac*-(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida por medio de la Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones logró los compuestos que se listan a continuación:

Detalles del Método:

Columna: 21 x 250 mm IA @ 30 °C

Fase Móvil: 75% CO₂ / 25% MeOH + 0,5% isopropilamina

Detección: UV @ 220 nm

Caudal: 2 mL/min

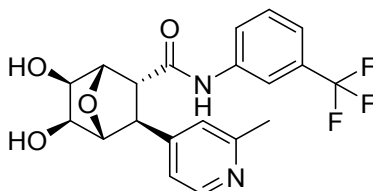
Pico 1: SFC Tiempo de retención = 1,47 min. LC-MS: t. a. = 1,07 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H),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

Pico 2: SFC Tiempo de retención = 2,54 min, LC-MS: t. a. = 1,07 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,2.

Los Ejemplos 158–163 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 156 usando metilo 3-bromo-7-

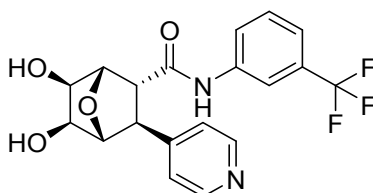
5 oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato (Intermediario **1c**) y diversas anilinas en la Etapa C, y diversos ésteres borónicos/ácidos, en la Etapa E.

Ejemplo 158: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



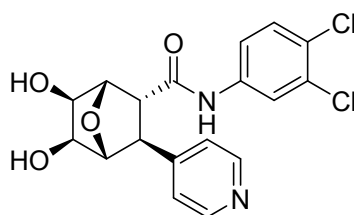
10 LC-MS: t. a. = 1,05 min; MS m/z [M+H]⁺ 409,2.

Ejemplo 159: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxi-3-(piridin-4-il)-N-(3-(trifluorometilo)fenilo)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



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

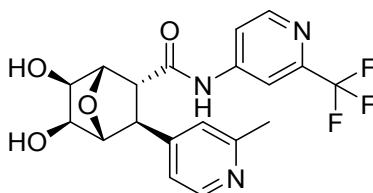
15 Ejemplo 160: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5,6-dihidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,1.

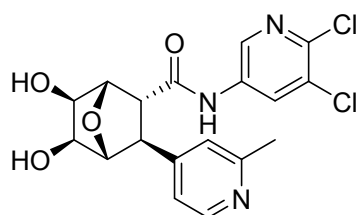
Ejemplo 161: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

20



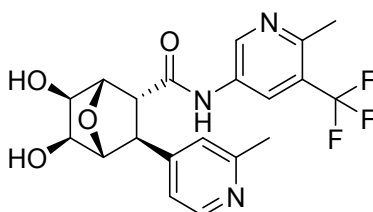
LC-MS: t. a. = 0,85 min; MS m/z [M+H]⁺ 410,2.

Ejemplo 162: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



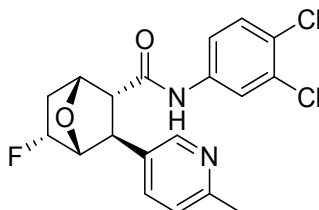
LC-MS: t. a. = 0,96 min; MS m/z [M+H]⁺ 410,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 – 8,36 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,35 – 3,28 (m, 1H), 3,03 – 2,97 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 163: (1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxi-N-(6-metilo-5-(trifluorometilo)piridin-3-il)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 0,92 min; MS m/z [M+H]⁺ 424,2, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 1H), 2,59 – 2,56 (m, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 164: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

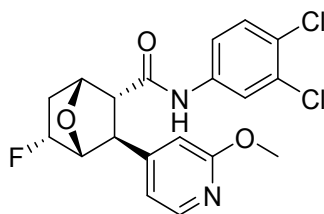


El compuesto del título se preparó a partir de (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (**5a**, donde R₂ = 3,4-diclorofenilo y Ar = 6-metilopiridin-3-ilo, Ejemplo 138) usando la Etapa A como en el Esquema 6.

Etapa A: A una solución en agitación de (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (25 mg, 0,064 mmol) en DCM (1 mL) a temperatura ambiente se agregaron Xtalfluor-E (22 mg, 0,095 mmol) y

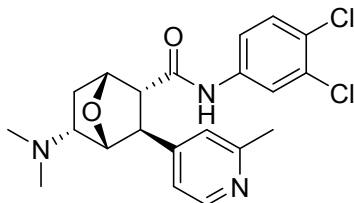
trihidrofluoruro de trietilamina (0,021 mL, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se enfrió hasta 0°C y se apagó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla bruta se extrajo con DCM 3x. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó por medio de la FCC a fin de lograr (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,46 min; MS m/z [M+H]⁺ 395,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 71,0 Hz, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 3,81 – 3,76 (m, 1H), 3,15 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,09 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 165: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



El Ejemplo 165 se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 164 usando (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (**5a**, donde R₂ = 3,4-diclorofenilo y Ar = 2-metoxipiridin-4-ilo, Ejemplo 139) en la Etapa A. LC-MS: t. a. = 1,74 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,13 – 8,12 (m, 1H), 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,92 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,31 – 5,13 (m, 1H), 4,84 – 4,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 – 3,76 (m, 1H), 3,25 – 3,21 (m, 1H), 3,11 – 3,08 (m, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 2H), ~2:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 166: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-(dimetiloamino)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (**5a**, donde R₂ = 3,4-diclorofenilo y Ar = 2-metilopiridin-4-ilo, Ejemplo 77) usando las Etapas B y C como en el Esquema 6.

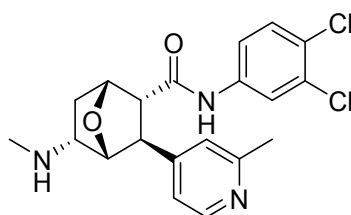
Etapa B: A una solución en agitación de (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (200 mg, 0,509 mmol) en

THF (5 mL) a t. a. se agregó reactivo de Dess–Martin (431 mg, 1,02 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la FCC a fin de lograr (1R,2R,3S,4R)–N–(3,4–diclorofenilo)–3–(2–metilopiridin–4–il)–5–oxo–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida. LC–MS: t. a. = 1,22 min; MS m/z [M+H]⁺ 391,0.

Etapla C: A una solución en agitación de (1R,2R,3S,4R)–N–(3,4–diclorofenilo)–3–(2–metilopiridin–4–il)–5–oxo–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida (20 mg, 0,051 mmol) en DCM (2 mL) se agregaron una gota de ácido acético y dimetilamina en THF (0,153 mL, 0,307 mmol). La reacción se enfrió hasta 0 °C, y se agregó y borohidruro de sodio (4 mg, 0,102 mmol). La reacción se agitó a t. a. durante 30 minutos, luego se entibió a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró. El compuesto bruto se purificó por medio de la RP HPLC a fin de lograr (1R,2R,3S,4R,5R)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–(dimetiloamino)–3–(2–metilopiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida. LC–MS: t. a. = 1,12 min; MS m/z [M+H]⁺ 420,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 1H). >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

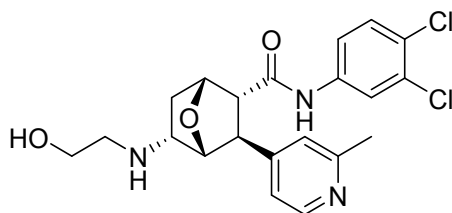
Los Ejemplos 167–177 que se describen a continuación se sintetizaron de acuerdo con el protocolo que se describe para el Ejemplo 166 usando intermediario **5a** y diversas aminas en la Etapa C.

Ejemplo 167: (1R,2R,3S,4R,5R)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–(metiloamino)–3–(2–metilopiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2.2.1]heptano–2–carboxamida.



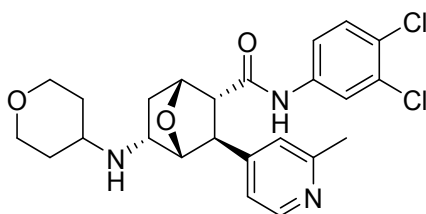
LC–MS: t. a. = 1,10 min; MS m/z [M+H]⁺ 406,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,90 – 4,84 (m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 3,99 – 3,95 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,15 – 3,11 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 168: (1R,2R,3S,4R,5R)–N–(3,4–diclorofenilo)–5–((2–hidroxietilo)amino)–3–(2–metilopiridin–4–il)–7–oxabicyclo[2,2,1]heptano–2–carboxamida.



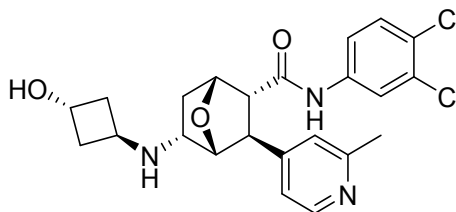
LC-MS: t. a. = 1,06 min; MS m/z [M+H]⁺ 436,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,87 – 4,84 (m, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 1H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 4,01 – 3,97 (m, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 3H), 2,59 – 2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,28 – 1,20 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 169: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilopiridin-4-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



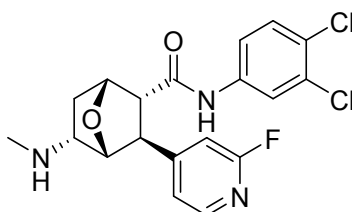
LC-MS: t. a. = 1,16 min; MS m/z [M+H]⁺ 476,2. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 170: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-(((1r,3R)-3-hidroxiciclobutilo)amino)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,07 min; MS m/z [M+H]⁺ 462,2. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

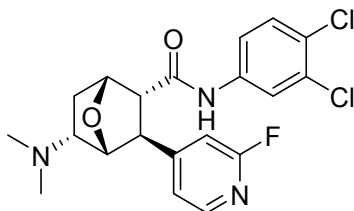
Ejemplo 171: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(metiloamino)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.



LC-MS: t. a. = 1,26 min; MS m/z [M+H]⁺ 410,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,14 –

4,09 (m, 1H), 3,33 – 3,30 (m, 1H), 3,16 – 3,12 (m, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 1H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 172: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-(dimetiloamino)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

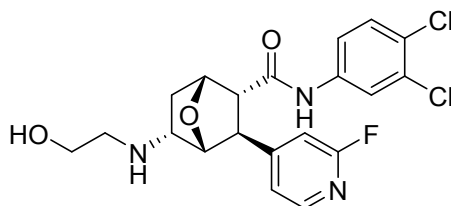


5

LC-MS: t. a. = 1,25 min; MS m/z [M+H]⁺ 424,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 3,13 – 3,08 (m, 1H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

10

Ejemplo 173: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-((2-hidroxietilo)amino)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

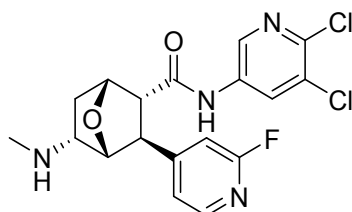


LC-MS: t. a. = 1,21 min; MS m/z [M+H]⁺ 440,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 3,36 – 3,31 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

15

Ejemplo 174: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(metiloamino)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

20

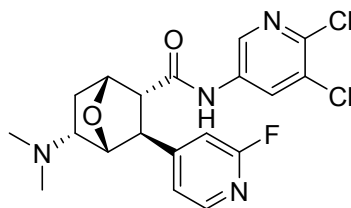


LC-MS: t. a. = 1,11 min; MS m/z [M+H]⁺ 411,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,94 – 4,90 (m, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,17 – 4,12 (m, 1H), 3,33 – 3,29 (m,

25

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 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 175: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-(dimetiloamino)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

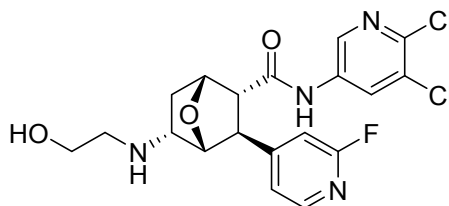


5

LC-MS: t. a. = 1,13 min; MS m/z [M+H]⁺ 425,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 1H), 4,57 – 4,53 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

10

Ejemplo 176: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-((2-hidroxiethyl)amino)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

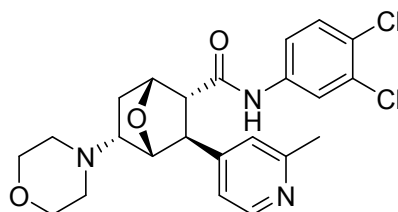


LC-MS: t. a. = 1,08 min; MS m/z [M+H]⁺ 441,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,28 – 7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,92 – 4,86 (m, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 3,35 – 3,29 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,26 (dd, *J* = 12,8, 4,7 Hz, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

15

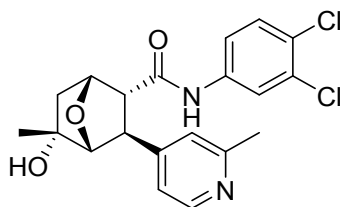
Ejemplo 177: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilopiridin-4-il)-5-morfolino-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida.

20



LC-MS: t. a. = 1,15 min; MS m/z [M+H]⁺ 462,1. Mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 178: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-5-metilo-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

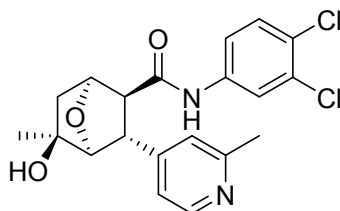


El compuesto del título se preparó a partir del enantiómero individual (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (**5a**, donde R₂ = 3,4-diclorofenilo y Ar = 2-metilopiridin-4-ilo, Ejemplo 77a) usando las Etapas B y D como en el Esquema 6.

Etapas B: A una solución en agitación de (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (200 mg, 0,509 mmol) en THF (5 mL) a t. a. se agregó reactivo de Dess-Martin (431 mg, 1,017 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la FCC a fin de lograr (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilopiridin-4-il)-5-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,22 min; MS m/z [M+H]⁺ 391,0.

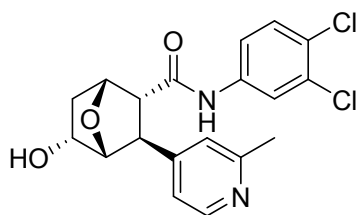
Etapas D: Una solución de (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilopiridin-4-il)-5-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (10,4 mg, 0,027 mmol) en THF (0,5 mL) a t. a. se trató con MeMgBr, 3,0 M en dietil éter (35,4 µl, 0,106 mmol) y se agitó durante 2 h. Se agregó una cantidad adicional de MeMgBr, 3,0 M, en dietil éter (35,4 µl, 0,106 mmol), y la reacción se agitó a t. a. durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl ac. saturado, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la FCC a fin de lograr (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-5-metilo-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,27 min; MS m/z [M+H]⁺ 407,2.

Ejemplo 179: (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-5-metilo-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



El Ejemplo 179 se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 178 usando enantiómero individual (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 77c). LC-MS: t. a. = 1,27 min; MS m/z [M+H]⁺ 407,2. >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 180: (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.

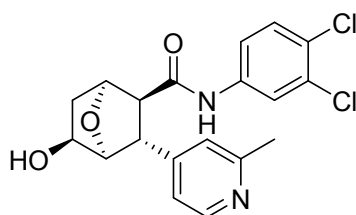


El compuesto del título se preparó a partir de enantiómero individual (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (**5a**, donde R₂ = 3,4-diclorofenilo y Ar = 2-metilpiridin-4-ilo, Ejemplo 77a) usando las Etapas B y E como en el Esquema 6.

Etapla B: A una solución en agitación de (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (200 mg, 0,509 mmol) en THF (5 mL) a t. a. se agregó reactivo de Dess-Martin (431 mg, 1,017 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. acuoso y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la FCC a fin de lograr (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,22 min; MS m/z [M+H]⁺ 391,0.

Etapla E: Una solución de (1R,2R,3S,4R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (18 mg, 0,046 mmol) en THF (1 mL) a t. a. se trató con NaBH₄ (6,96 mg, 0,184 mmol) y se agitó a t. a. durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de la FCC a fin de lograr (1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida. LC-MS: t. a. = 1,20 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,87 – 4,79 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,17 – 4,13 (m, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,54 – 1,46 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

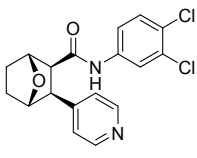
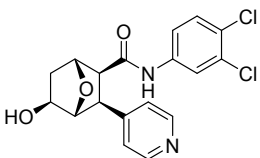
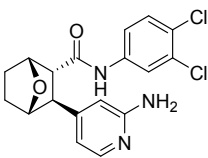
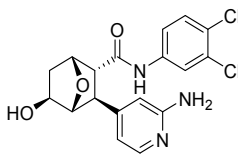
Ejemplo 181: (1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida.



El Ejemplo 181 se sintetizó de acuerdo con el protocolo descripto para el Ejemplo 180 usando enantiómero individual (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida (Ejemplo 77c). LC-MS: t. a. = 1,20 min; MS m/z [M+H]⁺ 393,1. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,36 – 8,34 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,81 (m, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,17 – 4,11 (m, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 1H), 3,15 – 3,09 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 1H), >20:1 mezcla de regioisómeros de alcohol.

Ejemplo 182. La incorporación de un grupo 5S-hidroxilo en el núcleo oxabicyclo reduce la inhibición de CYP3A4 y el aclaramiento intrínseco de los compuestos, tanto en cromosomas hepáticos de rata como humanos, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

		 Ejemplo 47a		 Ejemplo 149
microsomas hepáticos de rata CL _{int} (μL/min/mg)	466	7	243	11
microsomas hepáticos humanos CL _{int} (μL/min/mg)	202	7	38	7
CYP3A4 inh. (μM)	6	>25	5	20

Ensayos biológicos.

Los compuestos de la presente invención se evaluaron en los siguientes ensayos: (1) el ensayo de colágeno tipo II para medir la diferenciación condrogénica; (2) el ensayo de actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) para determinar la capacidad de los compuestos para prevenir la hipertrofia de los condrocitos en los condrocitos articulares humanos normales (NHAC) y la línea celular C3H10T1/2; y (3) ensayo de flujo de calcio.

Tabla 2. Reactivos utilizados para experimentación.

Descripción	Compañía	Nro. de catálogo	Dilución / Concentración
Colagenasa, Tipo II	Worthington Biochemicals	CLS-2	0,2 mg/ml
Anticolágeno Tipo II	Abcam	3092	1:500
647 antirratón	Life Technologies	A-21235	1:5000

Descripción	Compañía	Nro. de catálogo	Dilución / Concentración
Albúmina sérica bovina (BSA)			
Triton X-100			
Hoescht 33342	Life Technologies	H3570	1:1000
Sal Fast Blue RR	Sigma	F0500-25G	0,024% p/v
Naftol AS-MX Solución de fosfato alcalino	Sigma	855-20ML	4% v/v
Tinte calcio 5	Molecular Devices	R8186	100 ml/vial
Probenecid	Sigma	P8761-100G	5 mM
HEPES	Hyclone	SH30237.01	10 mM

Cultivo de células.

Los condrocitos articulares humanos normales (NHAC) se obtuvieron en PromoCell (Heidelberg, Alemania) y se cultivaron en medio de crecimiento de condrocitos (CGM; Lonza, Walkersville, MD). La línea celular C3H10T1/2 (clon 8) se adquirió de ATCC (Manassas, VA) y se cultivó en DMEM/alta glucosa suplementado con FBS al 10% y antibiótico/antimicótico (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Las células progenitoras condrogénicas humanas (CPC) se derivaron de condrocitos articulares primarios humanos (Lonza, Walkersville, MD) que se separaron en células individuales, se cultivaron clonalmente en medio de crecimiento de células madre mesenquimales (MSCGM; Lonza, Walkersville MD) y se validaron como progenitores mesenquimales a través de la diferenciación condrogénica, osteogénica y adipogénica. Las células se clasificaron mediante FACS, y se demostró que eran >98% positivas para CD166 y CD105. Las CPC se cultivaron hasta 20 pases sin alteración en el perfil celular, el crecimiento o las tasas de diferenciación identificadas.

Ensayo de colágeno tipo II y cuantificación.

Para iniciar la condrogénesis en CPC primarias, se plaquearon 8000 células/pocillo en una placa Costar de 96 pocillos en MSCGM. Después de 24 horas, se eliminó el MSCGM y se reemplazó con DMEM que contenía 1% de FBS. El compuesto de prueba se añadió luego a cada pocillo en la dosis indicada. Los cultivos se cultivaron a 37°C durante 18 días. Se administró un suplemento de medio de 50 µl adicionales de DMEM que contenía FBS al 1%, 10 días después de la inducción condrogénica.

Para detectar la presencia de colágeno tipo II, las hCPC se fijaron con formalina al 10% durante 20 minutos, se permeabilizaron con PBS que contenía Tritón X-100 al 0,1%, 0,2 mg/ml de Colagenasa 2 durante 10 minutos, se bloquearon con PBS que contenía BSA al 5% durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de incubación con anticuerpo primario (anticuerpo anticólageno tipo II) en PBS que contiene 1% de BSA durante la noche a 4°C. Las células se lavaron 3 veces con PBS y se incubaron con anticuerpo secundario conjugado con fluoróforo y colorante Hoechst durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de lavado con PBS 3 veces.

La intensidad total de la tinción se reflejó mediante microscopia fluorescente y/o se cuantificó mediante imágenes de alto contenido con ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los análisis de datos se realizaron con la aplicación personalizada de clasificación de células de longitud de onda múltiple.

5 Tinción y cuantificación de fosfatasa alcalina en NHAC.

Para iniciar la diferenciación en NHAC, se plaquearon 16.000 células/pocillo en una placa Costar de 96 pocillos en medio CGM (Lonza). Después de 24 horas, se eliminó el MSCGM y se reemplazó con DMEM que contenía 1% de FBS. El compuesto de prueba se añadió luego a cada pocillo en la dosis indicada. Los cultivos se cultivaron a 37°C durante 10 días.

A fin de detectar la presencia de células hipertróficas, las NHAC se fijaron con formalina al 10% y colorante Hoeschst durante 20 minutos, se enjuagaron en PBS, luego se tiñeron con sal Fast Blue RR con solución alcalina de fosfato Naftol AS–MX. Una vez que se observó que las células se volvían azules, después de aproximadamente 2 horas a 37°C, se lavaron con PBS tres veces.

La intensidad total de la tinción se reflejó por microscopia fluorescente, usando la longitud de onda 651, y/o se cuantificó por imagen de alto contenido con ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los análisis de datos se realizaron con la aplicación personalizada de clasificación de células de longitud de onda múltiple.

20 Tinción y cuantificación de fosfatasa alcalina en C3H10T1/2.

Para iniciar la diferenciación en C3H10T1/2, Clon 8 (ATCC cat. # CCL–226), se plaquearon 4000 células/pocillo en una placa 384 Perkin Elmer CellCarrier Ultra en DMEM/alta glucosa (HyClone cat # SH30022.01) que contenía 10% de FBS y 1x antibiótico/antimicótico (HyClone cat # SV30079.01). Después de 24 horas, el compuesto de prueba se añadió a cada pocillo en la dosis indicada. Los cultivos se cultivaron a 37°C durante 6 días.

A fin de detectar la presencia de células hipertróficas, se fijaron C3H10T1/2 con paraformaldehído al 4% y tinte Hoeschst durante 20 minutos, se enjuagaron en PBS y luego se tiñeron con sal Fast Blue RR Salt con solución alcalina de fosfato Naftol AS–MX. Una vez que se observó que las células se volvían azules, después de aproximadamente 3 horas a 37°C, se lavaron con PBS seis veces.

La tinción de ALP se reflejó mediante microscopia fluorescente, usando la longitud de onda 561, y/o se cuantificó por imagen de alto contenido con el instrumento ImageXpress Micro Confocal (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los análisis de datos se realizaron con la aplicación personalizada de clasificación de células de longitud de onda múltiple que analiza el número de células ALP positivas por pocillo.

Ensayo de flujo de calcio y cuantificación.

Las NHAC se plaquearon en una placa 1536 Greiner a una densidad de 2000 células/pocillo en un volumen de 4 ul. Veinticuatro horas después, se añadieron 4 ul de

solución de tinte de Calcio 5 (solución salina equilibrada de Hank/tampón HEPES que contenía 5 mM de probenecid) y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las lecturas de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 470–495 nm y una longitud de onda de emisión de 515–575 nm se realizaron utilizando el sistema de detección de alto rendimiento FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El compuesto de prueba se añadió luego a cada pocillo en la dosis indicada. La señal se midió antes de suministrar el compuesto y después de usar un primer intervalo de 1 segundo para 60 lecturas y un segundo intervalo de 3 segundos, para 20 lecturas. Los datos se analizaron utilizando el soporte lógico ScreenWorks® de Molecular Devices.

- 10 La actividad de los compuestos de la presente invención en los siguientes ensayos se resume en la Tabla 3. Leyenda: (A) ensayo de flujo de calcio; (B) ensayo de colágeno tipo II; (C) ensayo de fosfatasa alcalina en NHAC; y (D) ensayo de fosfatasa alcalina en C3H10T1/2.

Tabla 3

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
1	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	3,4 (164)			
2	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	0,30 (45)			
3	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (0)			
4	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(4,5-dicloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (28)			
5	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5-cloro-6-metilopiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (18)			
6	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (17)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
7	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
8	(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (50)		>31 (62)	>20 (16)
9	(1S,2S,3S,4S,6R)-6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
10	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
10a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (55)			
11	(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (27)			
11a	(1R,2S,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	0,27 (98)	2,9 (91)	48 (65)	>20 (6)
12	(1S,2S,3S,4S,6R)-6-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (22)			
13	(1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	4,5 (68)			
14	(1R,2S,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-	8,3 (115)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
	oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida				
15	(1R,2S,3S,4R,5R)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
16	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	21 (105)			
17	(1R,2S,3S,4R,5S)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
18	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
19	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	25 (258)			
20	(1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (5)			
21	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	27 (159)			
22	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	4,2 (128)			
23	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (54)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
23a	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	6,1 (99)	0,78 (29)	30 (100)	>20 (28)
23b	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (0)			
24	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	11 (71)			
25	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	17 (52)			
26	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	23 (54)			
27	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	13 (120)		34 (71)	>20 (48)
28	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	23 (167)			
29	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (6)			
30	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	10 (133)			
31	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (0)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
32	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	13 (143)			
33	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	4,6 (49)			
34	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (3)			
35	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[6-(trifluorometilo)piridin-2-il]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (0)			
36	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-fluoropirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	8,6 (124)			
37	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(pirimidin-5-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (26)			
38	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(piridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	9,9 (36)			
39	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	0,53 (40)			
40	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (37)			
41	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-	24 (121)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
	oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida				
42	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	18 (57)			
43	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (168)			
43a	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (0)			
43b	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (3)			
44	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (0)			
45	(1S,2S,4R,5R,6S,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	14 (32)			
46	(1R,2R,4S,5S,6R,7R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (0)			
47	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	7,8 (38)			
47a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (68)	2,1 (82)	33 (88)	>20 (23)
48	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-	22 (80)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
	oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida				
49	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	11 (77)			
49a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	0,84 (53)			
49b	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (31)			
50	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[6-(trifluorometilo)piridin-2-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	21 (308)			
51	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
52	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (4)			
52a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (96)	0,49 (80)	17 (71)	>20 (36)
52b	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (1)			
53	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (43)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
53a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (12)	13 (44)	31 (83)	>20 (0)
53b	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (119)			
54	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[2-(trifluorometilo)piridin-4-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (22)			>20 (35)
54a	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[2-(trifluorometilo)piridin-4-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	3,5 (45)			>20 (35)
54b	(1S,2R,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[2-(trifluorometilo)piridin-4-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (16)			>20 (46)
55	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-[2-(dimetiloamino)pirimidin-5-il]-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
56	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
57	(1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (56)			
58	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2,5-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
59	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2,3-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-	1,2 (254)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
	7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida				
60	(1R,2S,3S,4R,5S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (2)			
61	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropirimidin-5-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (24)			
62	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[2-(trifluorometilo)pirimidin-5-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	8,2 (61)			
63	(1R,2S,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-metoxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (9)			
64	(1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	21 (253)			
65	(1R,2S,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	18 (169)			
66	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-cloro-3-cianofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	20 (179)			
67	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-cloro-2-cianofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (39)			
68	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(4-cloro-3-fluorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	15 (306)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
69	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	21 (180)			>20 (63)
70	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5-metilo-1,3-tiazol-2-il)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (25)			>20 (1)
71	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo]-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	6,2 (250)			
72	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	7,7 (208)			
73	(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	16 (127)			
74	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	7,7 (90)			>20 (83)
75	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	4,4 (73)			>20 (45)
76	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	5,8 (123)			
77	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	26 (49)			
77a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-	26 (182)	0,69 (120)	3,5 (114)	>20 (45)

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
	oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida				
77b	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	20 (157)			>20 (47)
77c	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	13 (72)			3,9 (72)
77d	(1R,2S,3R,4R,6S)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	33 (92)			>20 (54)
78	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-[3-cloro-4-(2-fluorofenilo)fenilo]-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (70)			
79	(1R,2R,3S,4R,5S)-5-hidroxi-N-(1-metanosulfonilopiperidin-4-il)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (113)			>20 (34)
80	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(4,5-dicloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (32)			
81	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5-cloro-6-metilopiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	2,7 (34)			
82	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopirimidin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (74)			
83	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (38)	1,5 (150)	12 (106)	>20 (34)

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
84	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (61)			>20 (31)
85	(1R,2R,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (56)			
86	(1S,2R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (38)			
87	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (14)			
88	(1R,2R,3S,4R,5S)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (27)			
89	(1S,2R,3S,4S,6R)-6-hidroxi-3-(piridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
90	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (45)			
90a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (101)	2,3 (65)	>50 (98)	>20 (48)
90b	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (44)			>20 (45)
91	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2,3-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-	4,4 (66)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
	7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida				
92	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (57)			
93	(1S,2R,3S,4S,6S)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (7)			
94	(1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	18 (157)			>20 (0)
95	(1R,2S,3R,4R,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	11 (113)			
96	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	14 (281)			
97	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (2)			
98	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	21 (404)			
99	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	18 (383)			
100	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo]-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	18 (310)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
101	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-(1-metilo-1H-pirazol-3-il)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	29 (62)			
102	(1R,2R,3S,4R,5R)-5-fluoro-N-(5-metilo-1,3-tiazol-2-il)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	2,1 (84)			
103	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	24 (153)			10 (79)
104	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	14 (96)			
105	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	8,2 (106)			1,7 (68)
106	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	24 (84)			
107	(1R,2R,3S,4R,5S)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	12 (139)			
108	(1S,2R,3S,4S,6R)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	27 (137)			
109	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	28 (164)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
110	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-6-fluoro-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	28 (199)			
111	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	28 (87)			
112	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	28 (99)			
113	(1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	30 (103)			
114	(1S,2R,3S,4S,6R)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	30 (127)			
115	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	33 (49)			
116	(1S,2R,3S,4S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-6-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	23 (58)			
117	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	3,0 (177)			7,0 (59)
118	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metoxipiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	8,2 (118)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
119	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	25 (149)			
120	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-[6-(trifluorometilo)piridin-2-il]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	20 (102)			4,4 (119)
121	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	26 (353)			
121a	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	2,7 (231)			4,5 (80)
121b	(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-7-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	22 (92)			
122	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	5,0 (32)			
122a	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	25 (160)			
122b	(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	17 (217)			
123	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(6-metilopiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (0)			>20 (48)

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
124	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	2,8 (160)			17 (59)
125	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	17 (162)			
126	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	10 (212)			
126a	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	5,4 (233)			
126b	(1R,2R,4S,5S,6S,7R)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(pirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	5,6 (103)			>20 (42)
127	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2,3-difluoropiridin-4-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (62)			
128	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[6-(trifluorometilo)piridin-2-il]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	>50 (27)			>20 (39)
129	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-fluoropirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	10 (146)			
130	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(pirimidin-5-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	10 (237)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
131	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(piridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	19 (360)			
132	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	18 (321)			
133	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	25 (158)			
134	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-7-(2-fluoropiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	19 (249)			
135	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(2-metilopirimidin-5-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	16 (237)			
136	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	17 (254)			
137	(1S,2S,4R,5R,6R,7S)-N-(3,4-diclorofenilo)-7-(piridin-4-il)-8-oxatriciclo[3,2,1,0 ^{2,4}]octano-6-carboxamida	21 (202)			
138	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			>20 (24)
139	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	21 (223)			
139a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	25 (275)			1,8 (54)

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
139b	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	26 (141)			7,7 (82)
140	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[6-(trifluorometilo)piridin-2-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	15 (292)			
141	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(pirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	13 (43)			
142	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	28 (142)			
142a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	22 (68)	1,2 (83)	33 (93)	6,6 (81)
142b	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	0,79 (54)			
143	(1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
144	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-[2-(dimetiloamino)pirimidin-5-il]-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	30 (183)			
145	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[2-(trifluorometilo)piridin-4-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	17 (246)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
145a	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[2-(trifluorometilo)piridin-4-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida				1,2 (100)
145b	(1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-(trifluorometilo)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida				11 (83)
146	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2,3-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	20 (150)			
147	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2,5-difluoropiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	28 (284)			
148	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopirimidin-5-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	7,8 (51)			18 (58)
149	(1R,2R,3S,4R,5S)-3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	26 (112)			8,3 (58)
150	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (5)			
151	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropirimidin-5-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
152	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	12 (44)			2,0 (61)

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
153	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(1-metilo-1H-pirazol-3-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	19 (121)			>20 (46)
154	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-[2-(trifluorometilo)pirimidin-5-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	26 (236)			4,0 (75)
155	(1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-metoxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	26 (262)			
156	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	18 (28)	0,95 (99)	15 (103)	>20 (42)
157	(1R,2S,3R,4S,5R,6S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	29 (57)	2,1 (59)	32 (84)	>20 (15)
158	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (31)			
159	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxi-3-(piridin-4-il)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (11)			
160	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5,6-dihidroxi-3-(piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (32)			
161	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-N-[2-(trifluorometilo)piridin-4-il]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (29)			

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
162	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5,6-dihidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (25)			
163	(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxi-N-[6-metilo-5-(trifluorometilo)piridin-3-il]-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (23)			
164	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(6-metilopiridin-3-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (0)			
165	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-fluoro-3-(2-metoxipiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	6,0 (110)			>20 (59)
166	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-(dimetiloamino)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	24 (68)			>20 (0)
167	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-(metiloamino)-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	6,9 (83)			
168	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-[(2-hidroxietilo)amino]-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	0,32 (114)			>20 (0)
169	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilopiridin-4-il)-5-[(oxan-4-il)amino]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (69)			>20 (54)

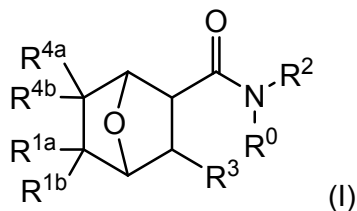
Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ µM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ µM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ µM (% Eficacia)
170	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilopiridin-4-il)-5-[(1r,3r)-3-hidroxiciclobutilo]amino}-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (37)			
171	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(metiloamino)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	24 (237)			
172	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-(dimetiloamino)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	16 (177)			
173	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-[(2-hidroxietilo)amino]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	27 (54)			
174	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(metiloamino)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (37)			
175	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-5-(dimetiloamino)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	29 (186)			
176	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-[(2-hidroxietilo)amino]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	25 (51)			
177	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-3-(2-metilopiridin-4-il)-5-(morfolin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	22 (211)	1,5 (34)	>50 (33)	1,5 (103)

Ej. Nro.		(A) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(B) EC ₅₀ μM (% Eficacia)	(C) IC ₅₀ μM (% Eficacia)	(D) IC ₅₀ μM (% Eficacia)
178	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-5-metilo-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (1)			
179	(1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-5-metilo-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	>50 (22)			
180	(1R,2R,3S,4R,5R)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	30 (113)			11 (69)
181	(1S,2S,3R,4S,5S)-N-(3,4-diclorofenilo)-5-hidroxi-3-(2-metilopiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	27 (243)			>20 (28)

Se entiende que los ejemplos y las formas de realización que se describen en este documento son solo para fines ilustrativos, y que diversas modificaciones o cambios a la luz de ellos serán sugeridos a los expertos en la técnica, y se incluirán dentro del espíritu y el alcance de esta solicitud y el alcance de reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento se incorporan aquí como referencia para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES ORIGINALMENTE PRESENTADS EN FASE INTERNACIONAL

1. Un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus estereoisómeros:



5 donde R⁰ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R² es fenilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros o un heterociclilo de 5 o 6 miembros, donde cada uno tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R² está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C₁₋₆alquilo, sustituido con halo C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, sustituido con halo C₁₋₆alcoxi, ciano, C₁₋₆alquilosulfonilo, fenilo no sustituido o sustituido con halo o C₁₋₆ alquilo;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R³ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C₁₋₆alquilo, sustituido con halo C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi o -NR⁵R⁶;

15 R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo, -NR⁷R⁸ o -NR⁷-(CR⁹R¹⁰)₂₋₄-OR¹¹; o donde uno de R^{1a} y R^{1b} junto con uno de R^{4a} y R^{4b} forman un ciclopropilo con los dos átomos de carbono a los cuales dichos R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} están respectivamente unidos;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno de manera independiente hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

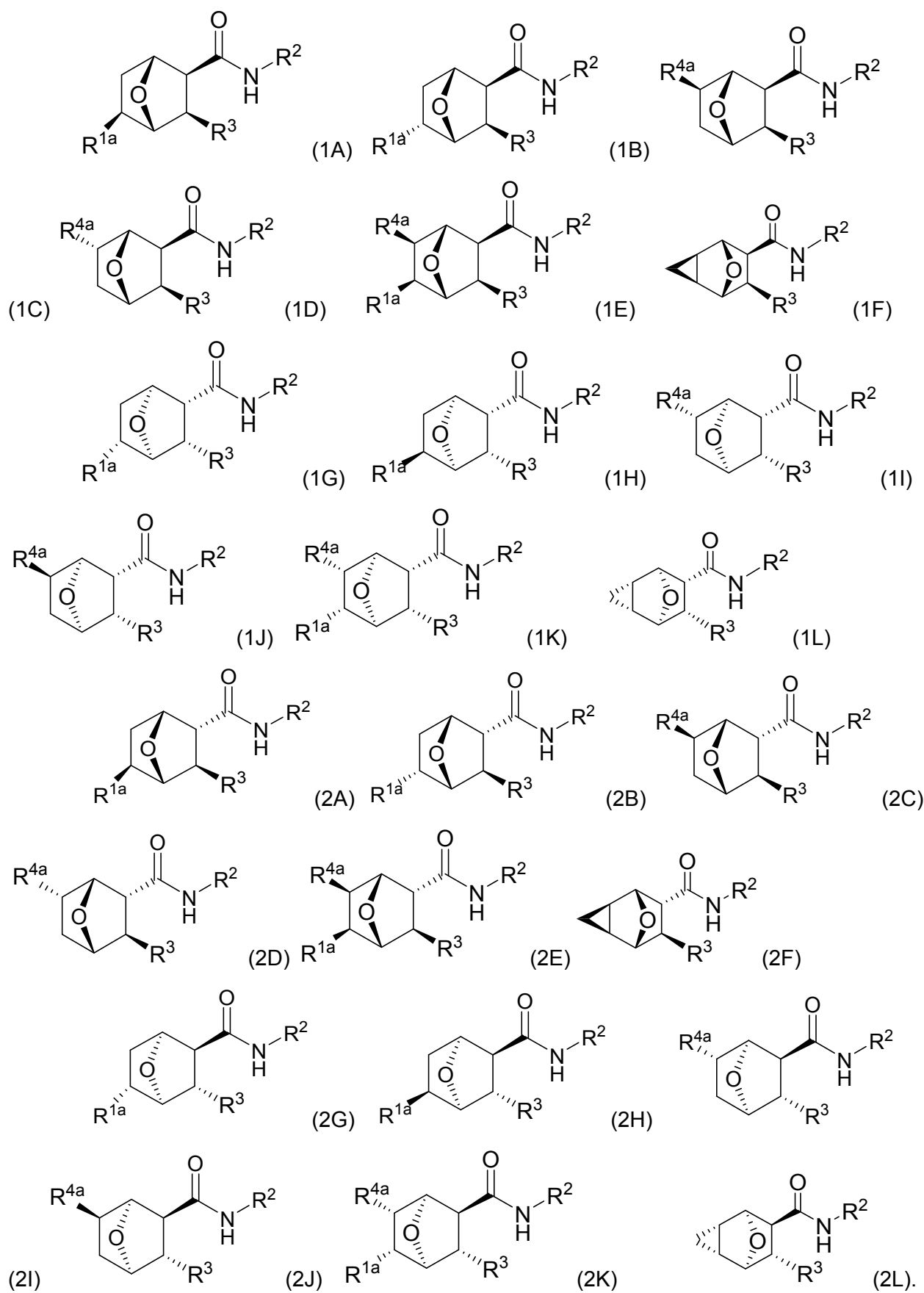
20 R⁸ es hidrógeno, C₃₋₇cicloalquilo o un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde dicho C₃₋₇ cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros de R⁸ está no sustituido o sustituido con hidroxilo o C₁₋₆ alquilo;

alternativamente, R⁵ y R⁶ o R⁷ y R⁸ junto con átomo de nitrógeno al cual están unidos en -NR⁵R⁶ o -NR⁷R⁸ respectivamente forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S;

25 siempre que R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} no pueden ser todos hidrógeno; y

adicionalmente siempre que cuando R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, o R^{4b} es C₁₋₆alquilo, el otro sustituyente en el mismo átomo de anillo de carbono no es hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus estereoisómeros, donde dicho compuesto es de Fórmula (1A), (1B), (1C), (1D), (1E), (1F), (1G), (1H), (1I), (1J), (1K), (1L), (2A), (2B), (2C), (2D), (2E), (2F), (2G), (2H), (2I), (2J), (2K) o (2L):



3. El compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus estereoisómeros, donde dicho compuesto es de Fórmula (1A), Fórmula (1C), Fórmula (1G), Fórmula (1L), Fórmula (2A), Fórmula (2C), Fórmula (2G) o Fórmula (2L).

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–3, donde uno de R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno y el otro es hidroxilo, fluoro, metoxi, metiloamino, (2-hidroxietilo)amino, di-metiloamino, morfolin-4-ilo, metilo, ((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino) o (3-hidroxiciclobutilo)amino.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde uno de R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno y el otro, hidroxilo; y R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–3, donde R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno, y uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno y el otro es hidroxilo o flúor.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde uno de R^{1a} y R^{1b} y uno de R^{4a} y R^{4b} junto con los átomos de anillo de carbono forman un ciclopropilo fusionado al anillo bicíclico.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–7, donde R² es fenilo, piridilo, pirazolilo, tiazolilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_{1–6}alquilo, C_{1–6}alquilo sustituido con halo, C_{1–6}alcoxi, C_{1–6}alcoxi sustituido con halo, ciano, C_{1–6}alquilosulfonilo, fenilo no sustituido o sustituido con halo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R² es seleccionado de:

fenilo sustituido con 3,4-dicloro; 2-trifluorometilo; 3-trifluorometilo; 3-ciano-4-cloro; 2-ciano-4-cloro; 3-fluoro-4-cloro; 3-trifluorometoxi; 3-fluoro-4-trifluorometoxi; o 3-cloro-4-(2-fluorofenilo);

piridin-4-ilo sustituido con 6-metoxi o 2-trifluorometilo;

piridin-3-ilo sustituido con 5,6-dicloro; 6-metoxi; 5-cloro-6-metilo o 5-trifluorometilo-6-metilo;

piridin-2-ilo sustituido con 4,5-dicloro;

1H-pirazol-3-ilo sustituido con 1-metilo;

tiazol-2-ilo sustituido con 5-metilo; y

piperidin-4-ilo sustituido con 1-metilosulfonilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–9, donde R³ es piridilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_{1–6}alquilo, C_{1–6}alquilo sustituido con halo, C_{1–6}alcoxi o –NR⁵R⁶.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R³ es seleccionado de:

piridin-4-ilo no sustituido o sustituido con 2-metilo; 2-trifluorometilo; 2-metoxi; 2-amino; 2-fluoro; 2,3-difluoro; o 2,5-difluoro;

piridin-3-ilo no sustituido o sustituido con 6-metilo; 6-metoxi; o 5,6-dicloro;

piridin-2-ilo sustituido con 6-trifluorometilo;

5 pirimidin-5-ilo no sustituido o sustituido con 2-fluoro, 2-metilo, 2-amino, 2-trifluorometilo, 2-morfolinilo o 2-di-metiloamino;

pirimidin-4-ilo sustituido con 2-metilo; y

1H-pirazol-4-ilo o 1H-pirazolil-3-ilo sustituido con 1-metilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales
10 farmacéuticamente aceptables o uno de sus enantiómeros, donde el compuesto es seleccionado de los compuestos 1-181 en la Tabla 2.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicho compuesto es un monohidrato.

14. Un compuesto que tiene la Fórmula (III)



donde Ak es C₁₋₆ alquilo;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R³ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con halo, C₁₋₆alcoxi o -NR⁵R⁶;

20 R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilo, -NR⁷R⁸ o -NR⁷-(CR⁹R¹⁰)₂₋₄-OR¹¹; o donde uno de R^{1a} y R^{1b} junto con uno de R^{4a} y R^{4b} forman un ciclopropilo con los dos átomos de carbono a los cuales dichos R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} están respectivamente unidos;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno de manera independiente hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

25 R⁸ es hidrógeno, C₃₋₇cicloalquilo o un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde dicho C₃₋₇cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros de R⁸ está no sustituido o sustituido con hidroxilo o C₁₋₆alquilo;

alternativamente, R⁵ y R⁶ o R⁷ y R⁸ junto con átomo de nitrógeno al cual están unidos en -NR⁵R⁶ o -NR⁷R⁸ respectivamente forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3

30 heteroátomos seleccionados de N, o y S;

siempre que R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} no pueden ser todos hidrógeno; y

adicionalmente siempre que cuando R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} o R^{4b} es C₁₋₆alquilo, el otro sustituyente en el mismo átomo de anillo de carbono no es hidrógeno.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5 16. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

10 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus enantiómeros, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico, para el uso en el tratamiento, la mejora o la prevención de la artritis o de la lesión articular en un mamífero; o para la reparación del cartílago.

15 18. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus enantiómeros, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para la artritis o la lesión articular, o para la reparación del cartílago.

20 19. Un método de tratamiento, mejora o prevención de la artritis o el daño articular, o para la reparación del cartílago en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico; de modo de tratar, mejorar o prevenir la artritis o la lesión articular, o de reparar el cartílago, en dicho mamífero.

20. El método de la reivindicación 19, donde dicho compuesto se administra por vía oral.

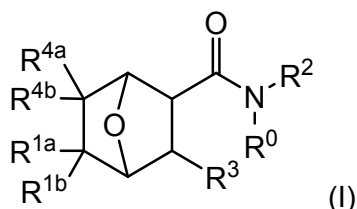
25 21. Un método para inducir la producción de cartílago hialino, o un método para inducir la diferenciación de células progenitoras condrogénicas en condrocitos maduros, que comprende el contacto de células progenitoras condrogénicas con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico; de modo de inducir la diferenciación de células progenitoras de condrocitos en condrocitos maduros productores de matriz extracelular de cartílago hialino.

22. El método de la reivindicación 21, donde dicha etapa de contacto se realiza *in vitro* o *in vivo* en un mamífero; y cuando es *in vivo*, las células madre están presentes en el mamífero.

35 23. El método de la reivindicación 21 o 22, donde dicha etapa de contacto se produce en una matriz o un andamio biocompatible.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS BAJO ARTÍCULO 34

1. Un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
5 o uno de sus estereoisómeros:



donde R^0 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^2 es fenilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros o un heterociclilo de 5 o 6 miembros,
donde cada uno tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R^2 está no
10 sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo,
 C_{1-6} alquilo, sustituido con halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, sustituido con halo C_{1-6} alcoxi, ciano, C_{1-6}
 α alquilosulfonilo, fenilo no sustituido o sustituido con halo o C_{1-6} alquilo;

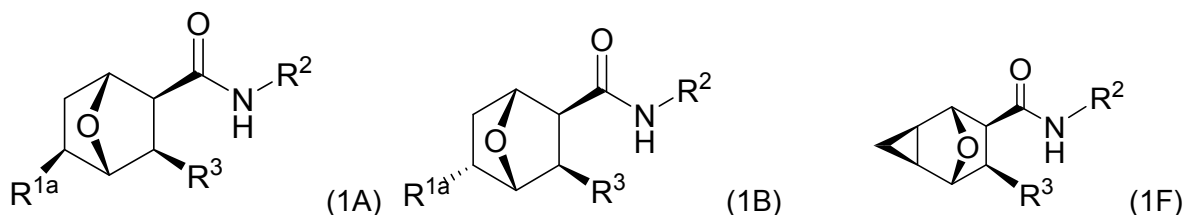
R^3 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de
N, o y S; donde R^3 está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
15 manera independiente de halo, C_{1-6} alquilo, sustituido con halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi o $-NR^5R^6$;
uno de R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno, y el otro es hidroxilo;

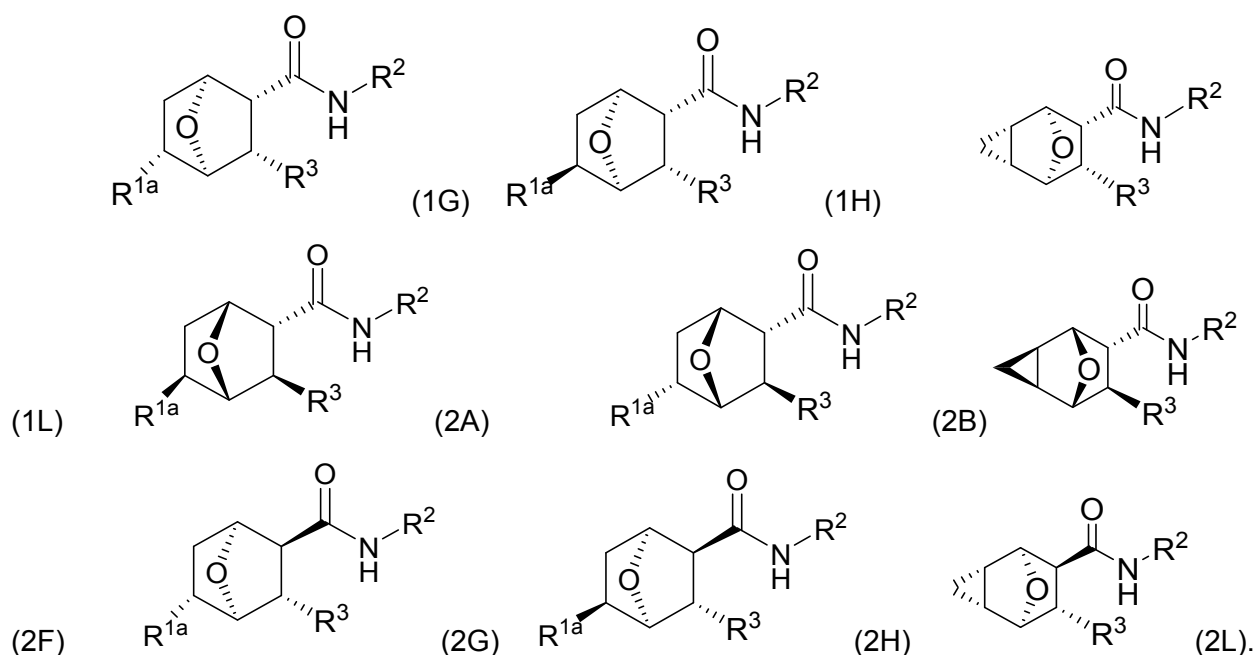
R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno; o donde uno de R^{1a} y R^{1b} junto con uno de R^{4a} y R^{4b} forman un
ciclopropilo con los dos átomos de carbono a los cuales dichos R^{1a} , R^{1b} , R^{4a} y R^{4b} están
respectivamente unidos;

20 R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

alternativamente, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un
heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, o uno de sus estereoisómeros, donde dicho compuesto es de Fórmula (1A), (1B),
25 (1F), (1G), (1H), (1L), (2A), (2B), (2F), (2G), (2H) o (2L):





3. El compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente
 5 aceptables, o uno de sus estereoisómeros, donde dicho compuesto es de Fórmula (1A),
 Fórmula (1G), Fórmula (1L), Fórmula (2A), Fórmula (2G), o Fórmula (2L).

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde uno de R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno, y el
 otro es hidroxilo; y R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde uno de R^{1a} y R^{1b} y uno de R^{4a} y R^{4b}
 10 junto con los átomos de anillo de carbono forman un ciclopropilo fusionado al anillo bicíclico.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–5, donde R² es fenilo,
 piridilo, pirazolilo, tiazolilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido
 con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_{1–6}alquilo, C_{1–6}alquilo
 sustituido con halo, C_{1–6}alcoxi, C_{1–6}alcoxi sustituido con halo, ciano, C_{1–6}alquilosulfonilo, fenilo
 15 no sustituido o sustituido con halo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R² es seleccionado de:

fenilo sustituido con 3,4–dicloro; 2–trifluorometilo; 3–trifluorometilo; 3–ciano–4–cloro; 2–
 ciano–4–cloro; 3–fluoro–4–cloro; 3–trifluorometoxi; 3–fluoro–4– trifluorometoxi; o 3–cloro–4–(2–
 fluorofenilo);

20 piridin–4–ilo sustituido con 6–metoxi o 2–trifluorometilo;

piridin–3–ilo sustituido con 5,6–dicloro; 6–metoxi; 5–cloro–6–metilo o 5–trifluorometilo–
 6–metilo;

piridin–2–ilo sustituido con 4,5–dicloro;

1H–pirazol–3–ilo sustituido con 1–metilo;

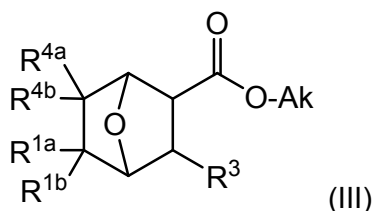
25 tiazol–2–ilo sustituido con 5–metilo; y

piperidin–4–ilo sustituido con 1–metilosulfonilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1–7, donde R³ es piridilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_{1–6}alquilo, C_{1–6}alquilo sustituido con halo, C_{1–6}alcoxi o –NR⁵R⁶.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R³ es seleccionado de:
 piridin–4–ilo no sustituido o sustituido con 2–metilo; 2–trifluorometilo; 2–metoxi; 2–amino; 2–fluoro; 2,3–difluoro; o 2,5–difluoro;
 piridin–3–ilo no sustituido o sustituido con 6–metilo; 6–metoxi; o 5,6–dicloro;
 piridin–2–ilo sustituido con 6–trifluorometilo;
 pirimidin–5–ilo no sustituido o sustituido con 2–fluoro, 2–metilo, 2–amino, 2–trifluorometilo, 2–morfolinilo o 2–di–metiloamino;
 pirimidin–4–ilo sustituido con 2–metilo; y
 1H–pirazol–4–ilo o 1H–pirazolil–3–ilo sustituido con 1–metilo.

10. Un compuesto que tiene la Fórmula (III)



donde Ak es C_{1–6} alquilo;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde R³ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C_{1–6}alquilo, C_{1–6}alquilo sustituido con halo, C_{1–6}alcoxi o –NR⁵R⁶;

R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} son cada uno de manera independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, C_{1–6}alcoxi, C_{1–6}alquilo, –NR⁷R⁸ o –NR⁷–(CR⁹R¹⁰)_{2–4}–OR¹¹; o donde uno de R^{1a} y R^{1b} junto con uno de R^{4a} y R^{4b} forman un ciclopropilo con los dos átomos de carbono a los cuales dichos R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} están respectivamente unidos;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno de manera independiente hidrógeno o C_{1–6}alquilo;

R⁸ es hidrógeno, C_{3–7}cicloalquilo o un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de N, o y S; donde dicho C_{3–7}cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros de R⁸ está no sustituido o sustituido con hidroxilo o C_{1–6} alquilo;

alternativamente, R⁵ y R⁶ o R⁷ y R⁸ junto con átomo de nitrógeno al cual están unidos en –NR⁵R⁶ o –NR⁷R⁸ respectivamente forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos seleccionados de N, o y S;

siempre que R^{1a}, R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} no pueden ser todos hidrógeno; y

adicionalmente siempre que cuando R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} o R^{4b} es C_{1–6}alquilo, el otro sustituyente en el mismo átomo de anillo de carbono no es hidrógeno.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5 12. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de dicho compuesto, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

10 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus enantiómeros, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico, para el uso en el tratamiento, la mejora o la prevención de la artritis o de la lesión articular en un mamífero; o para la reparación del cartílago.

15 14. Un método para inducir la producción de cartílago hialino, o un método para inducir la diferenciación de células progenitoras condrogénicas en condrocitos maduros, que comprende el contacto de células progenitoras condrogénicas in vitro con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico; de modo de inducir la diferenciación de células progenitoras de condrocitos en condrocitos maduros productores de matriz extracelular de cartílago hialino.

20 15. El método de la reivindicación 14, donde dicha etapa de contacto se produce en una matriz o un andamio biocompatible.