

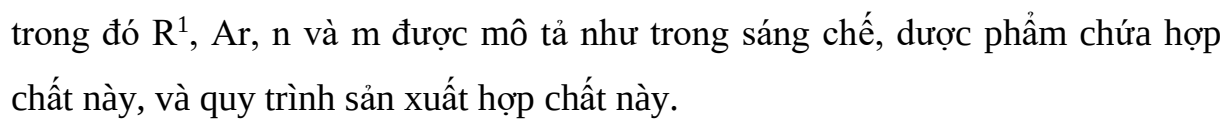


(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0047384
(51)^{2020.01} A61P 25/28; C07D 498/04; A61K (13) B
31/5365

(21) 1-2021-00812 (22) 02/09/2019
(86) PCT/EP2019/073303 02/09/2019 (87) WO 2020/048904 12/03/2020
(30) 18192219.6 03/09/2018 EP
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/08/2021 401A
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) RATNI, Hasane (FR); CARTER, Jennifer Louise (GB).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL HAI VÒNG, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT
NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất heteroaryl hai vòng mới có công thức chung (I)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroaryl hai vòng hữu dụng làm chất điều biến gamma-secretaza, việc sản xuất hợp chất này, dược phẩm chứa hợp chất này và sử dụng chúng làm dược phẩm để điều trị triệu chứng và/hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến tích tụ β -amyloid trong não, như bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não và hội chứng Down.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh Alzheimer (Alzheimer's disease - AD) là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh sa sút trí tuệ trong cuộc sống về sau. Về mặt bệnh lý, AD được đặc trưng bởi sự tích tụ của amyloid trong mảng ngoại bào và đám rối sợi thần kinh nội bào trong não. Mảng amyloid chủ yếu bao gồm peptide amyloid (peptide A β) khởi nguồn từ protein tiền thân amyloid β (APP) qua một loạt các bước phân cắt proteolytic. Một số dạng APP đã được xác định, trong đó phong phú nhất là protein có độ dài là 695, 751 và 770 axit amin. Tất cả chúng đều bắt nguồn từ một gen thông qua quá trình cắt nối khác nhau. Peptide A β có nguồn gốc từ cùng một vùng của APP.

Peptide A β được sản xuất từ APP thông qua hoạt động tuần tự của hai enzym proteolytic gọi là β - và γ -secretaza. β -secretaza phân cắt lần đầu trong vùng ngoại bào của APP ngay bên ngoài vùng xuyên màng (TM) để tạo ra mảnh đầu C của APP (CTF β) chứa vùng TM và vùng tế bào chất. CTF β là cơ chất γ -secretaza phân cắt ở một số vị trí liên tiếp trong TM để tạo ra peptide A β và mảnh tế bào chất. Nhiều phân cắt proteolytic trung gian bởi γ -secretaza dẫn đến việc peptide A β có nhiều độ dài chuỗi khác nhau, ví dụ A β 38, A β 40 và A β 42. Peptide sau được coi là peptide amyloid gây bệnh bởi vì nó có xu hướng mạnh tạo thành chất tích tụ gây độc thần kinh. β -Secretaza là aspartyl proteaza điển hình.

γ -Secretaza là phức hợp có khối lượng phân tử lớn bao gồm bốn tiểu đơn vị thiết yếu: presenilin (PS, bao gồm PS1 và PS2), nicastrin, tiểu đơn vị khiếm khuyết hòng

trước 1 (APH-1), và tiểu đơn vị tăng cường presenilin 2 (PEN-2). Cấu trúc nguyên tử của γ -secretaza của người ở độ phân giải 3,4 Å đã được công bố (X. Bai, C. Yan, G. Yang, P. Lu, D. Ma, L. Sun, R. Zhou, S. H. W. Scheres, Y. Shi, *Nature*, 525 (2015), 212 – 217). Presenilin mang vùng xúc tác và là nhóm aspartyl proteaza không điển hình phân cắt cơ chất của chúng trong TM và chính là protein màng polytopic. Các thành phần thiết yếu khác của γ -secretaza, nicastrin và sản phẩm của gen aph1 và pen-2 được cho là chịu trách nhiệm đối với việc nhận diện và tuyển chọn cơ chất. Các cơ chất được công nhận đối với γ -secretaza là APP và protein của họ thụ thể Notch, tuy nhiên, γ -secretaza có độ đặc hiệu cơ chất không nhạy và nhiều protein màng khác không liên quan đến APP và Notch đã được ghi nhận là được phân cắt bởi γ -secretaza in vitro.

Hoạt tính γ -secretaza là hoàn toàn cần thiết để sản xuất peptit A β . Điều này đã được chứng minh bằng cả phương pháp di truyền học, tức là cắt bỏ các gen presenilin và bằng hợp chất ức chế khối lượng phân tử nhỏ. Theo giả thiết phân tầng amyloid đối với AD, việc sản xuất và tích tụ A β là nguyên nhân cuối cùng gây bệnh. Do đó, việc lựa chọn và ức chế hiệu lực của γ -secretaza được cho là có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa và điều trị AD.

Phương pháp điều trị thay thế là điều biến hoạt tính γ -secretaza dẫn đến việc giảm một cách chọn lọc sự sản xuất A β 42. Việc này làm tăng dạng đồng đẳng A β ngắn hơn, như A β 38, A β 37 hoặc dạng khác, mà không có hoặc giảm khả năng tích tụ và tạo thành mảng, và không hoặc ít gây độc thần kinh. Hợp chất điều biến hoạt tính γ -secretaza bao gồm thuốc chống viêm không chứa steroid (NSAID) và chất tương tự liên quan (Weggen et al., *Nature*, 414 (2001) 212-216).

Nhiều tài liệu mô tả kiến thức hiện nay về việc điều biến γ -secretaza, như các công bố sau:

Morihara et al., *J. Neurochem.*, 83 (2002), 1009-12

Jantzen et al., *J. Neuroscience*, 22 (2002), 226-54

Takahashi et al., *J. Biol. Chem.*, 278 (2003), 18644-70

Behr et al., *J. Biol. Chem.*, 279 (2004), 43419-26

Lleo et al., *Nature Med.*, 10 (2004), 1065-6

Kukar et al., *Nature Med.*, 11 (2005), 545-50

Perretto et al., *J. Med. Chem.*, 48 (2005), 5705-20

Clarke et al., *J. Biol. Chem.*, 281 (2006) 31279-89

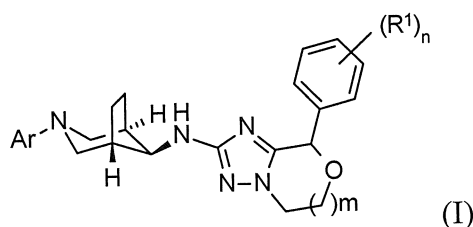
- Stock *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16 (2006) 2219–2223
 Narlawar *et al.*, *J. Med. Chem.*, 49 (2006) 7588-91
 Ebke *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 286 (2011) 37181-86
 Oehlich, Gijssen *et al.*, *J. Med. Chem.*, 54 (2011), 669 – 698
 Li *et al.*, *Biochemistry*, 52 (2013), 3197 - 3216
 Hall *et al.*, *Progress in Med. Chem.*, 53 (2014) 101-145
 Bursavich *et al.*, *J. Med. Chem.*, 59 (2016).

Do đó, điều biến hoạt tính γ -secretaza là liệu pháp trị liệu hứa hẹn để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh liên quan đến tích tụ β -amyloid trong não, như bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não và hội chứng Down.

Có nhu cầu đối với hợp chất, dược phẩm, điều trị và liệu pháp mới để điều trị bệnh và rối loạn liên quan đến sự tích tụ β -amyloid trong não. Do đó, mục đích của sáng chế là tìm ra hợp chất hữu dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa hoặc cải thiện bệnh và rối loạn này có các đặc tính trị liệu được cải thiện.

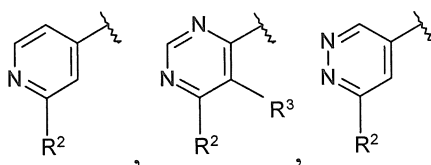
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đối tượng thứ nhất của sáng chế là hợp chất có công thức (I):



trong đó:

- R¹ là halogen, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkoxy thấp, hoặc alkoxy thấp được thế bằng halogen,
 và các R¹ có thể khác nhau nếu n = 2 hoặc 3;
 m bằng 1 hoặc 2;
 n bằng 1, 2 hoặc 3;
 Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ



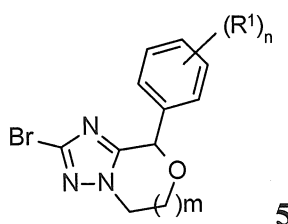
trong đó:

R² là hydro, halogen, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc alkoxy thấp;

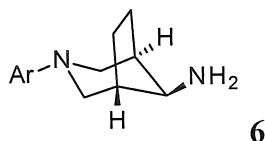
R³ là hydro hoặc halogen;

hoặc muối được dụng của chúng.

Đối tượng khác của sáng chế là quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm bước cho hợp chất **5**



phản ứng với amin **6**



trong đó Ar, R¹, n và m như được mô tả trong bản mô tả này, để tạo ra hợp chất có công thức (I) đã nêu, và nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành muối được dụng của chúng.

Đối tượng khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, khi được sản xuất theo quy trình được mô tả trong bản mô tả này.

Đối tượng khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng làm chất có hoạt tính trị liệu.

Đối tượng khác của sáng chế là dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này và chất mang không có tác dụng trị liệu.

Đối tượng khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh

thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, hoặc hội chứng Down.

Đối tượng khác của sáng chế là sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị triệu chứng và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, hoặc hội chứng Down.

Đối tượng khác của sáng chế là sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế được phẩm để điều trị triệu chứng và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, hoặc hội chứng Down.

Đối tượng khác của sáng chế là phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, hoặc hội chứng Down, phương pháp này bao gồm bước dùng lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa sau đây về các thuật ngữ chung được sử dụng trong phần mô tả này được áp dụng không phân biệt liệu các thuật ngữ được đề cập xuất hiện một mình hoặc được kết hợp với các nhóm khác.

Thuật ngữ "alkyl thấp", đứng một mình hoặc được kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh no, có một hoặc nhiều nhánh, trong đó nhóm alkyl nhìn chung bao gồm từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon ("C₁₋₇-alkyl"), ví dụ, methyl (Me), ethyl (Et), propyl, isopropyl (i-propyl), n-butyl, i-butyl (isobutyl), 2-butyl (sec-butyl), t-butyl (tert-butyl), isopentyl, 2-ethyl-propyl, 1,2-dimethyl-propyl và nhóm tương tự. Nhóm alkyl thấp cụ thể có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₁₋₄-alkyl").

Thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng halogen" có nghĩa là nhóm alkyl như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bởi halogen, ví dụ CF₃, CHF₂, CH₂F, CHF₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂C(CH₃)₂CF₃, CH₂CF₂CF₃,

$\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, CH_2CF_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, CF_2CF_3 , và nhóm tương tự. Nhóm được ưu tiên là CF_3 .

Thuật ngữ “alkoxy”, đứng một mình hoặc được kết hợp, có nghĩa là nhóm có công thức alkyl-O- trong đó thuật ngữ “alkyl” có nghĩa như được nêu trước đó, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy. “Alkoxy” cụ thể là metoxy và tert-butyloxy.

Thuật ngữ “alkoxy thấp được thế bằng halogen” có nghĩa là nhóm alkoxy thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bởi halogen.

Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, đứng một mình hoặc được kết hợp, có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot và cụ thể là flo, clo hoặc brom, cụ thể hơn là flo và clo. Thuật ngữ “halo”, được kết hợp với một nhóm khác, có nghĩa là việc thế nhóm đã nêu với ít nhất một halogen, cụ thể là được thế với từ một đến năm halogen, cụ thể là từ một đến bốn halogen, tức là, một, hai, ba hoặc bốn halogen.

Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối vẫn giữ lại được hiệu quả và đặc tính sinh học của các bazơ tự do hoặc axit tự do, mà không có hiệu quả hoặc đặc tính sinh học không mong muốn khác. Các muối được tạo ra với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, cụ thể là axit clohydric, và axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, N-acetylxystein.

Các muối được dụng được ưu tiên cụ thể của các hợp chất có công thức (I) là muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit metansulfonic.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” (protective group - PG) có nghĩa là nhóm phong bế chọn lọc vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức để phản ứng hóa học có thể được thực hiện một cách có chọn lọc ở vị trí phản ứng không được bảo vệ khác theo nghĩa thông thường liên quan đến nó trong hóa học tổng hợp. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời điểm thích hợp. Nhóm bảo vệ ví dụ là nhóm bảo vệ amino, nhóm bảo vệ cacboxy hoặc nhóm bảo vệ hydroxy. Nhóm bảo vệ cụ thể là tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), florenylmetoxycarbonyl (Fmoc) và benzyl (Bn). Nhóm bảo

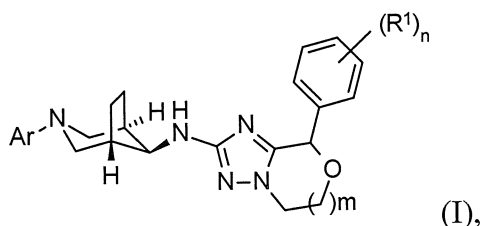
vệ cụ thể khác là tert-butoxycarbonyl (Boc) và florenylmetoxycarbonyl (Fmoc). Nhóm bảo vệ cụ thể hơn là tert-butoxycarbonyl (Boc). Nhóm bảo vệ ví dụ và ứng dụng của các nhóm này trong tổng hợp hữu cơ được mô tả trong, ví dụ, "Protective Groups in Organic Chemistry" bởi T. W. Greene và P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

Các thuật ngữ "nguyên tử cacbon bất đối xứng" và "tâm bất đối xứng" có nghĩa là nguyên tử cacbon có bốn nhóm thế khác nhau. Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon bất đối xứng có thể có cấu hình "R" hoặc "S".

Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong bản mô tả này: Boc = tert-butyloxycarbonyl, CAS RN = số đăng ký hóa chất, DCM = diclometan, DIPEA = N,N-diisopropyletylamin, EtOAc = etyl axetat, EtOH = etanol, FCS = huyết thanh thai bò, h = (các) giờ, Hal = halogen, HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao, IMDM = môi trường Dulbecco được biến đổi Iscove, MeCN = axetonitril, MeOH = metanol, Me₂SO = dimetylsulfoxit (DMSO), min = (các) phút, mL = mililit, μ L = microlit, MS = khối phổ, NaOMe = natri metoxit, Na^tBuO = natri tert-butyloxit, nBuLi = n-butyllithi, NEt₃ = trietylamin (TEA), NMP = N-metyl-2-pyrolidon, OAc = Axetoxy, Pd₂(dba)₃ = tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), p-TsOH = axit p-toluensulfonic, R = nhóm bất kỳ, RT = nhiệt độ phòng, sat. aq. sol. = dung dịch chứa nước bão hòa, tBuXPhos = 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, TEA = trietylamin, TFA = axit trifloaxetic, THF = tetrahydrofuran, THP = tetrahydropyran.

Hợp chất theo sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



trong đó

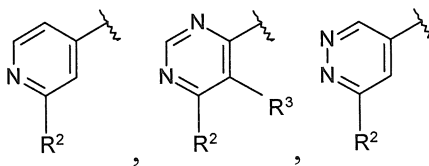
R¹ là halogen, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkoxy thấp, hoặc alkoxy thấp được thế bằng halogen,

và các R¹ có thể khác nhau nếu n = 2 hoặc 3;

m bằng 1 hoặc 2;

n bằng 1, 2 hoặc 3;

Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ



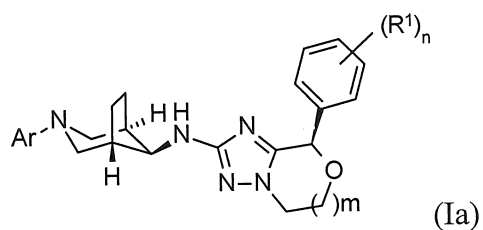
trong đó

R^2 là hydro, halogen, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc alkoxy thấp;

R^3 là hydro hoặc halogen;

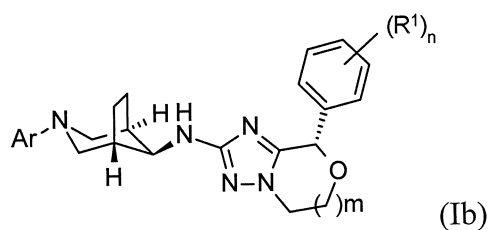
hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia):



trong đó R^1 , m, n và Ar như được xác định ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ib):



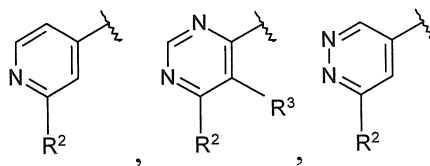
trong đó R^1 , m, n và Ar như được xác định ở trên.

Theo một phương án, R^1 là halogen.

Theo phương án ưu tiên, R^1 là flo hoặc clo.

Theo một phương án, n bằng 2 hoặc 3.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ

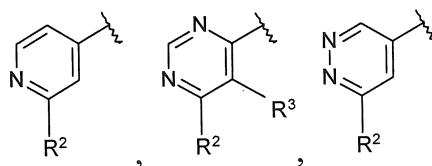


trong đó

R^2 là alkyl thấp hoặc alkoxy thấp;

R^3 là hydro.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ



trong đó

R^2 là metyl hoặc metoxy;

R^3 là hydro.

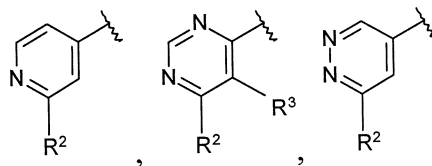
Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó:

R^1 là halogen;

m bằng 1 hoặc 2;

n bằng 2 hoặc 3;

Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ:



trong đó:

R^2 là alkyl thấp hoặc alkoxy thấp;

R^3 là hydro.

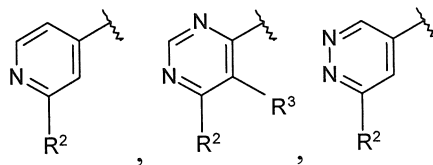
Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó:

R^1 là flo hoặc clo,

m bằng 1 hoặc 2;

n bằng 2 hoặc 3;

Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ



trong đó

R^2 là metyl hoặc metoxy;

R^3 là hydro.

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa một số tâm bất đối xứng và có thể có mặt ở dạng đồng phân đối quang tinh khiết về mặt quang học, hỗn hợp của đồng phân đối quang như, ví dụ, raxemat, hỗn hợp của đồng phân không đối quang, raxemat đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của raxemat đồng phân không đối quang.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, được chọn từ

(9R)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, được chọn từ

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;
 (9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;
 (9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;
 (9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;
 (9R)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;
 (9S)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;
 (9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;
 (9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;
 hoặc muối được dụng của chúng.

Quy trình sản xuất

Quy trình sản xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này cũng là đối tượng của sáng chế.

Việc điều chế hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo con đường tuần tự hoặc quy tụ. Việc tổng hợp theo sáng chế được thể hiện theo các sơ đồ chung sau. Các kỹ năng cần để thực hiện phản ứng và tinh sạch sản phẩm thu được đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Nhóm thế và chỉ số được sử dụng trong phần mô tả sau đây của quy trình có ý nghĩa nhất định trong bản mô tả này trước trừ khi được chỉ ra ngược lại.

Nếu một trong số nguyên liệu khởi đầu, chất trung gian hoặc hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nhóm chức không bền hoặc phản ứng dưới điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, nhóm bảo vệ thích hợp (như được mô tả, ví dụ, trong "Protective Groups in Organic Chemistry" bởi T. W. Greene và P. G. M. Wuts,

3rd Ed., 1999, Wiley, New York) có thể được đưa vào trước bước quan trọng áp dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp sử dụng phương pháp tiêu chuẩn được mô tả trong tài liệu. Ví dụ về nhóm bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmethyl carbamat (Fmoc), 2-trimethylsilyl ethyl carbamat (Teoc), carbobenzyloxy (Cbz) và p-methoxybenzyloxycarbonyl (Moz).

Nếu nguyên liệu khởi đầu hoặc chất trung gian chứa tâm lập thể, hợp chất có công thức (I) có thể thu được dưới dạng hỗn hợp của đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối quang, có thể được phân tách bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật ví dụ, HPLC không đối xứng, SFC không đối xứng hoặc kết tinh không đối xứng. Hợp chất racemic có thể được phân tách thành, ví dụ, các phân tương phản thông qua muối đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh với axit tinh khiết về mặt quang học hoặc bằng cách tách các phân tương phản bằng phương pháp sắc ký cụ thể sử dụng chất hấp thụ không đối xứng hoặc dung môi rửa giải không đối xứng. Có thể tách nguyên liệu khởi đầu và chất trung gian chứa các tâm lập thể như nhau để tạo ra nguyên liệu khởi đầu và chất trung gian được làm giàu về mặt không đối quang/đối quang. Sử dụng đồng phân không đối quang/đồng phân đối quang được làm giàu nguyên liệu khởi đầu và chất trung gian trong việc tổng hợp hợp chất có công thức (I) sẽ thường dẫn đến hợp chất có công thức (I) được làm giàu đồng phân không đối quang/đồng phân đối quang tương ứng.

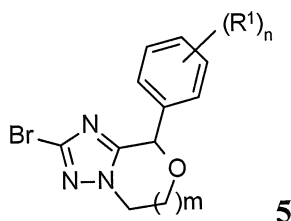
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết được rằng trình tự phản ứng có thể được thay đổi phụ thuộc vào sự phản ứng và bản chất của chất trung gian.

Chi tiết hơn, hợp chất có công thức (I) có thể được sản xuất bằng các phương pháp được nêu dưới đây, bằng các phương pháp được nêu trong phần ví dụ hoặc các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho từng bước phản ứng đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ngoài ra, đối với các điều kiện phản ứng được mô tả trong tài liệu dùng cho các phản ứng được mô tả xem ví dụ: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999*). Đã phát hiện rằng, các phản ứng được thực hiện thuận lợi khi có mặt hoặc vắng mặt dung môi. Không có giới hạn cụ thể nào về bản chất của dung môi được dùng,

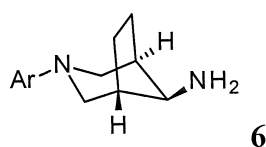
cho rằng không có tác dụng bất lợi đến phản ứng hoặc chất phản ứng được bao gồm, và rằng có thể hòa tan chất phản ứng, ít nhất đến một số mức độ. Các phản ứng được mô tả có thể được thực hiện trong một phạm vi nhiệt độ rộng, và nhiệt độ phản ứng chính xác không quan trọng đối với sáng chế. Các phản ứng được mô tả được thực hiện thích hợp ở khoảng nhiệt độ từ khoảng -78°C đến hồi lưu. Thời gian cần phản ứng có thể thay đổi nhiều, phụ thuộc vào nhiều yếu tố, đặc biệt là nhiệt độ phản ứng và bản chất của chất phản ứng. Tuy nhiên, thời gian từ 0,5 giờ đến một số ngày sẽ đủ để tạo ra chất trung gian và hợp chất được mô tả. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện ở sơ đồ, tuy nhiên, phụ thuộc vào nguyên liệu khởi đầu và độ phản ứng tương ứng của chúng, trình tự các bước phản ứng có thể được thay đổi tự do.

Nếu nguyên liệu khởi đầu hoặc chất trung gian không được bán trên thị trường hoặc việc tổng hợp chúng không được mô tả trong tài liệu, thì chúng có thể được điều chế tương tự với các quy trình đang có đối với chất tương tự gần giống hoặc được nêu qua trong mục thí nghiệm.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm bước cho hợp chất **5**



phản ứng với amin **6**

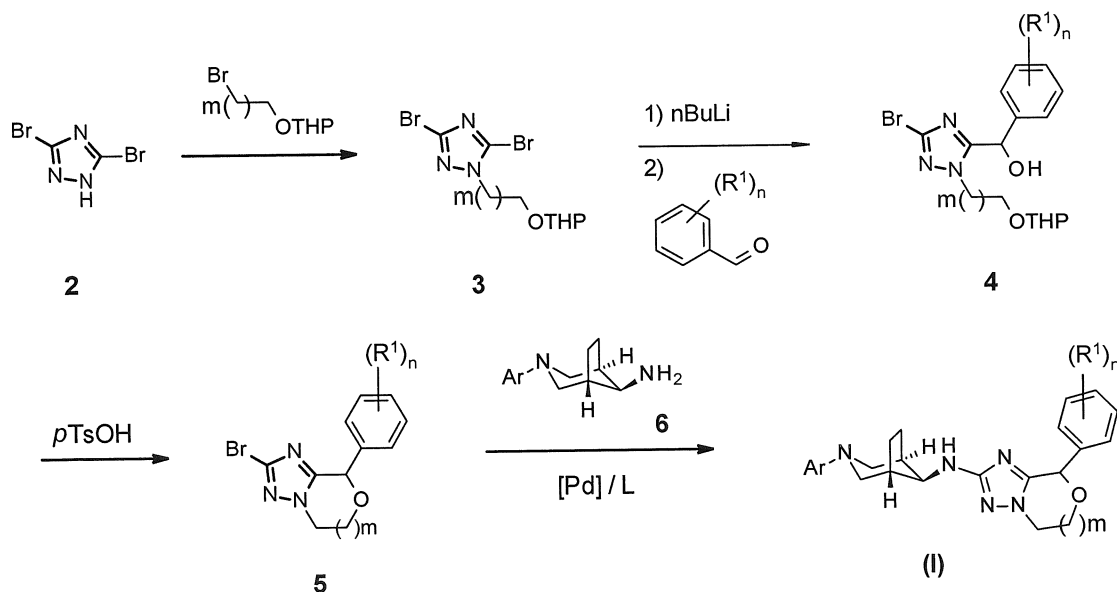


trong đó Ar, R^1 , n và m như được mô tả trong bản mô tả này để tạo ra hợp chất có công thức (I) đã nêu, và nếu muốn, chuyển hóa hợp chất đã nêu thu được thành muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện khi có mặt chất xúc tác, ví dụ paladi, tùy ý khi có mặt phối tử, ví dụ 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.

Theo phương án khác, quy trình theo sáng chế có thể còn bao gồm bước thực hiện phân tách bất đối xứng để thu hợp chất có công thức (Ia) và (Ib).

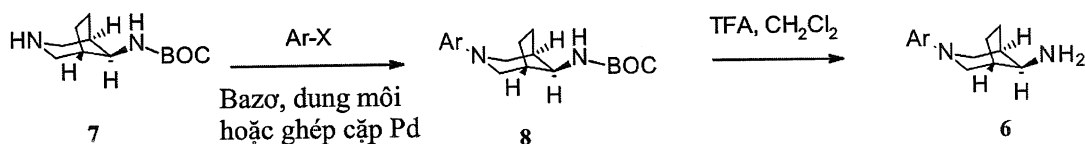
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 , n , m và Ar như được mô tả trong bản mô tả này và chất trung gian của chúng có thể được điều chế tương tự với quy trình trong tài liệu và/hoặc được nêu, ví dụ, ở sơ đồ 1 và 2 tương ứng.



Sơ đồ 1

Điều chế hợp chất có công thức (I) có thể bắt đầu với việc alkyl hóa 3,5-dibrom-1H-1,2,4-triazol **2** với chất ái điện tử 2-(2-brometoxy)tetrahydropyran (nếu m bằng 1) hoặc 2-(3-brompropoxy)tetrahydropyran (nếu m bằng 2) để tạo ra hợp chất **3**. Halo lithi hóa chọn lọc lập thể với $n\text{BuLi}$ sau đó thêm dẫn xuất benzaldehyt được thể tùy ý thu được alcohol bậc một **4**. Sau khi khử nhóm bảo vệ alcohol bậc một **4** với $p\text{TsOH}$, tiến hành ete hóa trong phân tử $p\text{TsOH}$ ở nhiệt độ cao để thu được chất trung gian **5**. Cuối cùng, ghép cặp kiểu Buchwald với amin **6** khi có mặt paladi và phối tử thu được hợp chất có công thức (I). Có thể thực hiện HPLC bất đối xứng điều chế để phân tách đồng phân đối quang.

Chất trung gian **6** có thể được tổng hợp như được minh họa ở ví dụ sơ đồ 2 và/hoặc tương tự với phương pháp được mô tả trong tài liệu.



Sơ đồ 2

Ghép cặp tert-butyl N-[(1S,5R,8S)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbammat 7 (CAS 847862-26-4) với halogen dị vòng có công thức chung Ar-X có thể được thực hiện dưới điều kiện nhiệt trong dung môi như etanol hoặc NMP khi có mặt bazơ như Et₃N hoặc bằng cách sử dụng phản ứng chuyển vị dưới điều kiện xúc tác (như, ví dụ, xúc tác paladi(0) hoặc đồng(II)) để tạo ra chất trung gian 8. Khử nhóm bảo vệ với axit, ví dụ ví dụ trifloacetic thu được amin 6. Halogen dị vòng có bán trên thị trường hoặc đã được biết đến rộng rãi trong tài liệu do đó chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, khi được sản xuất theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được mô tả trong bản mô tả này.

Dược phẩm và cách dùng

Đối tượng khác của sáng chế là dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này và chất mang không có tác dụng trị liệu.

Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của chúng có thể dùng làm dược phẩm, ở dạng bào chế dược phẩm. Dược phẩm có thể được dùng bên trong, như theo đường miệng (ví dụ ở dạng viên nén, viên nén được phủ, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù), đường mũi (ví dụ ở dạng phun qua mũi) hoặc đường hậu môn (ví dụ ở dạng thuốc đạn). Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể dùng ngoài đường ruột, như tiêm vào cơ hoặc tiêm vào tĩnh mạch (ví dụ ở dạng dung dịch tiêm). Việc dùng có thể cũng có thể dùng khu trú, ví dụ dùng qua da, hoặc ở dạng nhỏ mắt hoặc nhỏ tai.

Hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng có thể được xử lý với chất mang trợ về mặt dược lý, vô cơ hoặc hữu cơ để sản xuất dược phẩm, như viên nén, viên nén được phủ, viên bao đường, viên nang gelatin cứng, dung dịch tiêm hoặc dạng dùng khu trú. Lactose, tinh bột ngô hoặc dẫn xuất của chúng, bột tan, axit stearic hoặc muối của chúng, và chất tương tự có thể được sử dụng, ví dụ, làm các chất mang như vậy cho viên nén, viên nén được phủ, viên bao đường và viên nang gelatin cứng.

Chất mang thích hợp cho viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp ong, chất béo, chất nền bán rắn và polyol lỏng và chất tương tự. Tuy nhiên, tùy theo bản chất của chất có hoạt tính, thường không cần chất mang trong trường hợp của viên nang gelatin mềm.

Chất mang thích hợp để sản xuất dung dịch và si rô là, ví dụ, nước, alcohol, polyol, saccarosa, glucoza, đường trơ, dầu thực vật, v.v..

Chất mang thích hợp cho dung dịch tiêm là, ví dụ, nước, alcohol, polyol, glyxerol, dầu thực vật, v.v..

Chất mang thích hợp cho thuốc đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc dầu cứng, sáp ong, chất béo, polyol bán lỏng hoặc lỏng, v.v..

Chất mang thích hợp cho dạng bào chế dùng khu trú tại mắt là, ví dụ, xyclodextrin, mannitol hoặc nhiều chất mang và tá dược khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa chất bảo quản, chất hòa tan, chất nền tăng độ nhớt, chất ổn định, chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo màu, chất tạo hương vị, muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất che giấu hoặc chất chống oxy hóa. Chúng có thể còn chứa chất có giá trị về mặt trị liệu.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng và chất mang không có tác dụng trị liệu cũng là đối tượng của sáng chế, cũng như quy trình sản xuất dược phẩm này, bao gồm bước đưa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối dược dụng của chúng và, nếu muốn, một hoặc nhiều chất có tác dụng trị liệu vào dạng dùng tự nhiên cùng với một hoặc nhiều chất mang về mặt trị liệu.

Liều có thể thay đổi trong giới hạn phạm vi rộng và sẽ, dĩ nhiên, phải được điều chỉnh theo các yêu cầu riêng biệt trong mỗi trường hợp cụ thể. Nói chung, trong trường hợp dùng liều hàng ngày là khoảng từ 0,1 mg đến 20 mg trên kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 mg đến 4 mg trên kg trọng lượng cơ thể (ví dụ khoảng 300 mg mỗi người), tốt hơn là chia thành 1-3 liều riêng biệt, mà có thể bao gồm, ví dụ, lượng giống nhau, thích hợp. Trong trường hợp dùng khu trú, dạng bào chế có thể chứa từ 0,001% đến 15% khối lượng dược phẩm và liều yêu cầu, có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25 mg, và có thể được dùng theo liều đơn mỗi ngày hoặc mỗi tuần, hoặc theo nhiều liều (từ 2 đến 4) mỗi ngày, hoặc nhiều liều mỗi tuần. Tuy nhiên, nên hiểu rằng có thể vượt quá giới hạn trên hoặc dưới được nêu trong bản mô tả này khi có chỉ định.

Điều chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế

Dạng bào chế viên nén (hạt ướt)

Thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
1) Hợp chất có công thức (I)	5	25	100	500
2) DTG khan lactoza	125	105	30	150
3) Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4) Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	150
5) Magie Stearat	1	1	1	1
Tổng	167	167	167	831

Quy trình sản xuất:

1. Trộn thành phần 1, 2, 3 và 4 và nghiền thành hạt với nước tinh khiết.
2. Làm khô hạt ở 50°C.
3. Cho hạt qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Thêm thành phần 5 và trộn trong ba phút; ép trên khuôn thích hợp.

Dạng bào chế viên nang

Thành phần	mg/viên nang			
	5	25	100	500
1) Hợp chất có công thức (I)	5	25	100	500
2) Lactoza chứa nước	159	123	148	-
3) Tinh bột ngô	25	35	40	70
4) Đá tan	10	15	10	25
5) Magie Stearat	1	2	2	5
Tổng	200	200	300	600

Quy trình sản xuất:

1. Trộn thành phần 1, 2 và 3 trong máy trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Thêm thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Đổ vào viên nang thích hợp.

Chỉ định

Đối tượng khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng làm chất có hoạt tính trị liệu.

Như được mô tả ở trên, hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của chúng hữu dụng làm chất điều biến gamma-secretaza.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, hoặc hội chứng Down.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, hoặc hội chứng Down.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này để điều chế được phẩm để điều trị trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, hoặc hội chứng Down.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều chế được phẩm để điều trị triệu chứng và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, bệnh mạch máu do tích tụ tinh bột ở não, bệnh xuất huyết não di truyền đi cùng bệnh thoái hóa dạng tinh bột kiểu Dutch (HCHWA-D), bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, hoặc hội chứng Down, phương pháp này bao gồm bước dùng lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, phương pháp này bao gồm bước dùng lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn bằng cách tham chiếu đến các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các điểm yêu cầu bảo hộ không nên được hiểu là để giới hạn phạm vi của ví dụ.

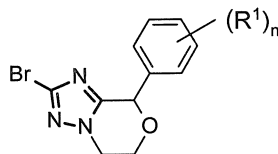
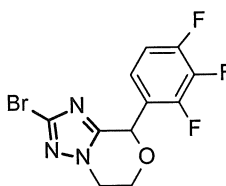
1) Ví dụ điều chế

1.1) Thông thường

Phương pháp phân tích: HPLC (phương pháp LCMS_fastgradient)

- Cột: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, Phân giải nhanh HT, 2,1x30 mm, 1,8 µm, Part.no. 959731-902
- Dung môi A: Nước 0,01% axit formic; Dung môi B: axetonitril (MeCN)
- Gradient:

Thời gian [phút]	Lưu lượng [ml/phút]	%A	%B
Ban đầu	0,8	97	3
0,2	1,0	97	3
1,7	1,0	3	97
2,0	1,0	3	97
2,1	1,0	97	3

1.2) Điều chế chất trung gian1.2.1) Chất trung gian của kiểu 5, với m=1Chất trung gian 5-1:**2-brom-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin**

Bước 1: 2-(2-brometoxy)tetrahydro-2H-pyran (10,0 g, 7,23 ml, 47,8 mmol, Eq: 1,00) và DIPEA (6,18 g, 8.35 ml, 47,8 mmol, Eq: 1,00) được thêm vào huyền phù của 3,5-dibrom-1H-1,2,4-triazol (10,9 g, 47,8 mmol, Eq: 1,00) trong MeCN (90 ml) và sau đó được khuấy ở 90°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và được cô đặc trong chân không. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic oxit (dung môi rửa giải: EtOAc/ heptan từ 10/90 đến 60/40) để thu được 3,5-dibrom-1-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetyl)-1,2,4-triazol (12,08 g, 33,7 mmol, 70% hiệu suất) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (ES+) m/z : 356,0 [(M+H)⁺].

Bước 2: n-BuLi (1,6 M trong hexan, 7,04 ml, 11,3 mmol, Eq: 1,00) được thêm vào dung dịch của 3,5-dibrom-1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1H-1,2,4-triazol (4,00 g, 11,3 mmol, Eq: 1,00) trong THF (100 ml) ở -78°C. Khuấy phản ứng trong 20 phút ở -78°C, sau đó thêm dung dịch của 2,3,4-triflobenzaldehyt (1,80 g, 11,3 mmol, Eq: 1,00) trong THF (30,0 ml). Khuấy dung dịch ở -78°C thêm 2 giờ. Tăng dần dần nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ phòng và dập tắt phản ứng bằng cách thêm sat. aq. sol. NH₄Cl (5,00 ml). Phản ứng được pha loãng với EtOAc (150 ml) và rửa với nước muối (2x 50 ml). Chất hữu cơ kết hợp được phân tách và được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc trong chân không. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic oxit (dung môi rửa giải: EtOAc/ heptan từ 10/90 đến 50/50) để thu được [5-brom-2-(2-tetrahydropyran-

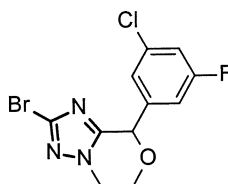
2-yloxyetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-(2,3,4-triflophenyl)metanol (4,50 g, 10,2 mmol, 91% hiệu suất) dưới dạng màu vàng nhạt. MS (ES+) m/z : 436,1 [(M+H)⁺].

Bước 3: axit p-toluensulfonic monohydrat (402 mg, 2,11 mmol, Eq: 0,20) được thêm vào dung dịch của [5-brom-2-(2-tetrahydropyran-2-yloxyetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-(2,3,4-triflophenyl)metanol (4,61 g, 10,6 mmol, Eq: 1,00) trong MeOH (143 ml). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được cô đặc trong chân không. Phần bã được hòa tan trong DCM (95,0 ml), được rửa với sat. aq. sol. NaHCO₃ (50,0 ml), và pha hữu cơ được phân tách và được làm khô trên Na₂SO₄, được cô đặc và được làm khô trong chân không để thu được 2-[3-brom-5-[hydroxy-(2,3,4-triflophenyl)metyl]-1,2,4-triazol-1-yl]etanol (3,42 g, 8,45 mmol, 80% hiệu suất) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, được sử dụng tiếp mà không cần tinh sạch. MS (ES+) m/z : 354,0 [(M+H)⁺].

Bước 4: axit p-toluensulfonic monohydrat (1,85 g, 9,71 mmol, Eq: 1,00) được thêm vào dung dịch của 2-(3-brom-5-(hydroxy(2,3,4-triflophenyl)metyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1-ol thô (3,42 g, 9,71 mmol, Eq: 1,00) trong xylen (140 ml). Dung dịch được hồi lưu ở 170°C trong 16 giờ sử dụng thiết bị Dean-Stark để loại bỏ nước. Sau đó hỗn hợp phản ứng được để lạnh đến nhiệt độ phòng. Phần bã được pha loãng với EtOAc (100 ml) và được rửa với aq. sol. Na₂CO₃ (50,0 ml). Pha hữu cơ được phân tách và được làm khô trên Na₂SO₄ và tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic oxit (eluent: EtOAc/ heptan từ 0/100 đến 60/40) tạo ra 2-brom-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin (1,37 g, 4,06 mmol, 42% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. MS (ES+) m/z : 334,0 [(M+H)⁺].

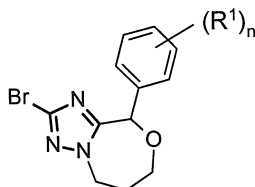
Chất trung gian 5-2:

2-brom-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin



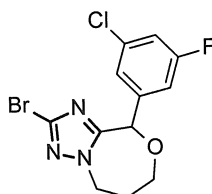
Tương tự với việc điều chế chất trung gian **5-1**; tuy nhiên sử dụng trong bước thứ hai 3-clo-5-flo-benzaldehyt, sản phẩm ở đề mục được thu lại dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES+) m/z : 334,0 $[(M+H)^+]$.

1.2.2) Chất trung gian của kiểu 5, với m=2



Chất trung gian 5-3:

2-brom-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin



Bước 1: 2-(3-brompropoxy)tetrahydro-2H-pyran (5,60 g, 25,1 mmol, Eq: 1,00) và DIPEA (3,24 g, 25,1 mmol, Eq: 1,00) được thêm vào huyền phù của 3,5-dibrom-1H-1,2,4- triazol (5,69 g, 25,1 mmol, Eq: 1,00) trong MeCN (50,0 ml). Phản ứng được khuấy ở 90°C trong 3 giờ, được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được cô đặc trong chân không. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic oxit (dung môi rửa giải: EtOAc/ heptan từ 20/80 đến 60/40) để thu được 3,5-dibrom-1-(3-tetrahydropyran-2-yloxypropyl)-1,2,4-triazol (7,50 g, 19,7 mmol, 79% hiệu suất) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: n-BuLi (1,6M trong hexan, 4,04 g, 9,51 mmol, Eq: 1,00) được thêm vào dung dịch của 3,5-dibrom-1-(3-tetrahydropyran-2-yloxypropyl)-1,2,4-triazol (3,50 g, 9,48 mmol, Eq: 1,00) trong THF (110 ml) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở -78°C, sau đó thêm dung dịch của 3-clo-5-flobenzaldehyt (1,50 g, 9,48 mmol, Eq: 1,00) trong THF (25,0 ml) và tiếp tục khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó tăng dần nhiệt độ đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt phản ứng bằng cách thêm sat.

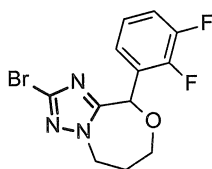
aq. sol. NH_4Cl (5,00 ml) và được pha loãng với EtOAc (100 ml), được rửa với nước muối (2x 100 ml), trước khi pha hữu cơ được phân tách và được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc trong chân không. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic oxit (dung môi rửa giải: EtOAc/ heptan từ 20/80 đến 75/25) để thu được [5-brom-2-(3-tetrahydropyran-2-yloxypropyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-(3-clo-5-flophenyl)metanol (1,94 g, 4,28 mmol, 45% hiệu suất) dưới dạng màu vàng nhạt. MS (ES+) m/z : 450,1 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Bước 3: axit p-toluensulfonic monohydrat (164 mg, 865 μmol , Eq: 0,20) được thêm vào dung dịch của [5-brom-2-(3-tetrahydropyran-2-yloxypropyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-(3-clo-5-flophenyl)metanol (1,94 g, 4,32 mmol, Eq: 1,00) trong MeOH (60,0 ml). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được cô đặc trong chân không. Sau đó phần bã được hòa tan trong DCM (40,0 ml), được rửa với sat. aq. sol. NaHCO_3 (50 ml), và pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc trong chân không để thu được 3-[3-brom-5-[(3-clo-5-flo-phenyl)-hydroxy-metyl]-1,2,4-triazol-1-yl]propan-1-ol (1,48 g, 3,73 mmol, 86% hiệu suất) dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt, được sử dụng tiếp mà không cần tinh sạch. MS (ES+) m/z : 366,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Bước 4: axit p-toluensulfonic monohydrat (772 mg, 4,06 mmol, Eq: 1,00) được thêm vào dung dịch của 3-[3-brom-5-[(3-clo-5-flo-phenyl)-hydroxy-metyl]-1,2,4-triazol-1-yl]propan-1-ol thô (1,48 g, 4,06 mmol, Eq: 1,00) trong xylen (60,0 ml). Dung dịch được hồi lưu ở 170°C trong 17 giờ sử dụng thiết bị Dean-Stark để loại bỏ nước. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (100 ml) và được rửa với aq. sol. Na_2CO_3 (50 ml). Lốp hữu cơ được phân tách và được làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc trong chân không. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic oxit (dung môi rửa giải: EtOAc/ heptan từ 20/80 đến 80/20) để thu được 2-brom-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin (685 mg, 1,96 mmol, 48% hiệu suất) chất rắn màu nâu nhạt. MS (ES+) m/z : 350,0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Chất trung gian 5-4:

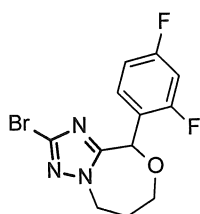
2-brom-9-(2,3-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin



Tương tự với việc điều chế chất trung gian **5-3**, tuy nhiên sử dụng trong bước thứ hai 2,3-diflobenzaldehyt, hợp chất ở đề mục được điều chế dưới dạng màu vàng nhạt. MS (ES+) m/z : 330,0/332,0 $[(M+H)^+]$.

Chất trung gian 5-5:

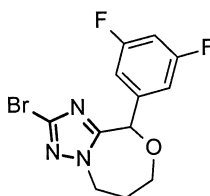
2-brom-9-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin



Tương tự với việc điều chế chất trung gian **5-3**, tuy nhiên sử dụng trong bước thứ hai 2,4-diflobenzaldehyt, hợp chất ở đề mục được điều chế dưới dạng màu vàng nhạt. MS (ES+) m/z : 330,0 $[(M+H)^+]$.

Chất trung gian 5-6:

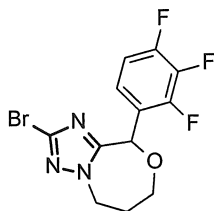
2-brom-9-(3,5-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin



Tương tự với việc điều chế chất trung gian **5-3**, tuy nhiên sử dụng trong bước thứ hai 3,5-diflobenzaldehyt, hợp chất ở đề mục được điều chế dưới dạng màu vàng nhạt. MS (ES+) m/z : 330,1 $[(M+H)^+]$.

Chất trung gian 5-7:

2-brom-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin

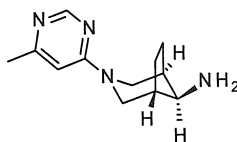


Tương tự với việc điều chế chất trung gian **5-3**, tuy nhiên sử dụng trong bước thứ hai 2,3,4-triflobenzaldehyt, hợp chất ở đề mục được điều chế dưới dạng màu vàng nhạt. MS (ES⁺) m/z : 350,1 [(M+H)⁺].

1.2.3) Chất trung gian của kiểu 6

Chất trung gian 6-1:

(1R,5S,8S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin



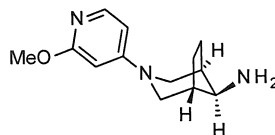
Bước 1: Trong ống được bịt kín tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbamat (500 mg, 2,21 mmol) được pha loãng trong EtOH (10 mL) và 4-clo-6-methylpyrimidin (869 mg, 6,63 mmol) được rửa sau đó bởi triethylamin (894 mg, 1,23 mL, 8,84 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 130°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được cô đặc trong chân không. Phần bã được pha loãng với 20 mL CH₂Cl₂ và 20 mL nước. Pha hữu cơ được chiết với CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), được làm khô trên MgSO₄ và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh sạch bởi sắc ký nhanh (từ 0 % đến 100 % EtOAc trong heptan) để thu được tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbamat dưới dạng chất rắn màu vàng (496 mg, 71 % hiệu suất). MS (ES⁺) m/z : 319,2 [(M+H)⁺].

Bước 2: Thêm vào dung dịch màu vàng nhạt tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbamat (260 mg, 817 µmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) TFA (931 mg, 629 µl, 8,17 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh sạch bởi cột trao đổi ion (Si-SCX-2, 10 g, được rửa với MeOH và được giải phóng với MeOH (NH₃ 2M)) để thu được (1R,5S,8S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-

azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-1** (195 mg, 804 μ mol, 98,5 % hiệu suất) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS (ES+) m/z : 219,2 [(M+H)⁺].

Chất trung gian 6-2:

(1R,5S,8S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin

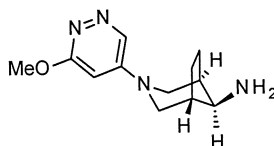


Bước 1: Tương tự với việc điều chế chất trung gian **6-1** (bước 1) từ tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbamat (2,00 g, 8,84 mmol) và 4-flo-2-metoxypyridin (1,12 g, 8,84 mmol) trong ống được bịt kín ở 140°C sử dụng NMP làm dung môi khi có mặt DIPEA (2,28 g, 3,09 mL, 17,70, mmol), tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbamat (1,42 g, 48%) được thu lại dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES+) m/z : 334,3 [(M+H)⁺].

Bước 2: Tương tự với việc điều chế chất trung gian **6-1** (bước 2) từ tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbamat (1,42 g, 4,26 mmol) trong CH₂Cl₂ khi có mặt TFA (7,38 g, 5,0 mL, 15,2 mmol), (1R,5S,8S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-2** (0,89 g, 89%) được thu lại dưới dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS (ES+) m/z : 234,2 [(M+H)⁺].

Chất trung gian 6-3:

(1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin



Bước 1: Tương tự với việc điều chế chất trung gian **6-1** (bước 1) từ tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbamat (2,00 g, 8,84 mmol) và 3,5-diclopypyridazin (2,0 g, 13,4 mmol) trong ống được bịt kín ở 90°C sử dụng EtOH làm dung môi khi có mặt Et₃N (3,63 g, 5,0 mL, 35,9 mmol), tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-(6-

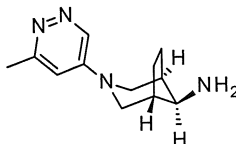
clopyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbammat (1,71 g, 54%) được thu lại dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES+) m/z : 339,2 [(M+H)⁺].

Bước 2: Thêm vào dung dịch tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-(6-clopyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1] octan-8-yl]cacbammat (963 mg, 2,70 mmol) trong MeOH (22 mL) trong ống được bịt kín dung dịch metanol NaOMe (25%, 1,9 mL, 8,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 85°C qua đêm. Sau đó hỗn hợp được hấp thụ trên Isolute HM-N và sắc ký cột cho tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1] octan-8-yl]cacbammat (362 mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES+) m/z : 335,2 [(M+H)⁺].

Bước 3: Tương tự với việc điều chế chất trung gian **6-1** (bước 2) từ tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbammat (0,93 g, 2,72 mmol) trong CH₂Cl₂ khi có mặt TFA (1,12 g, 0,76 mL, 9,86 mmol), (1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3** (225 mg, 96%) được thu lại dưới dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. MS (ES+) m/z : 235,2 [(M+H)⁺].

Chất trung gian 6-4:

(1R,5S,8S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin



Theo các tương tự như đối với chất trung gian **6-1** và **6-2**, hợp chất ở đề mục **6-4** được tạo ra bắt đầu từ tert-butyl N-[(1R,5S,8S)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]cacbammat và 5-clo-3-metyl-pyridazin dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES+) m/z : 219,3 [(M+H)⁺].

1.3) Quy trình chung 1: Phản ứng ghép cặp Buchwald

Trong ống được bịt kín, thêm vào dung dịch của chất trung gian **5** (1 mmol) trong 2-Me-THF (10 ml) 1,1 tương đương của chất trung gian **6**. Sau đó khử khí hỗn hợp và thêm NaOtBu (1,5 eq.) ở nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 15 phút trước khi thêm tBu-Xphos (0,06 eq.) và Pd₂(dba)₃ (0,03 eq.). Sau đó hỗn hợp được làm nóng ở 60-80°C

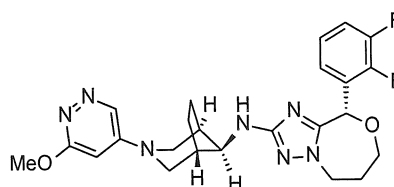
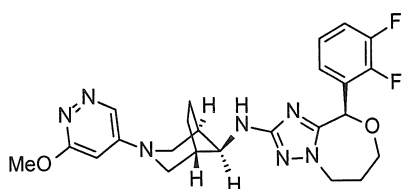
cho đến khi hoàn thành phản ứng (thường trong khoảng từ 2 đến 8 giờ) và được cô đặc trong chân không. Thực hiện tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh hoặc HPLC điều chế pha đảo để thu được sản phẩm mong muốn có công thức 1.

Ví dụ 1 và 2

(9R)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

và

(9S)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(2,3-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-4** và (1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3**, sau đó là phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 32 mg, MS (ES+) m/z : 484,3 [(M+H)⁺] và 34 mg, MS (ES+) m/z : 484,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 3 và 4

(9R)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

và

(9S)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-5** và (1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 37 mg, MS (ES+) m/z : 484,4 [(M+H)⁺] và 37 mg, MS (ES+) m/z : 484,4 [(M+H)⁺].

Ví dụ 5 và 6

(9R)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin
và

(9S)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(2,3-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-4** và (1R,5S,8S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-1**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 37 mg, MS (ES+) m/z : 468,3 [(M+H)⁺] và 37 mg, MS (ES+) m/z : 468,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 7 và 9

(9R)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin
và

(9S)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(3,5-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-6** và (1R,5S,8S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-1**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 150 mg, MS (ES+) m/z : 468,3 [(M+H)⁺] và 153 mg, MS (ES+) m/z : 468,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 8 và 10

(9R)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin
và

(9S)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

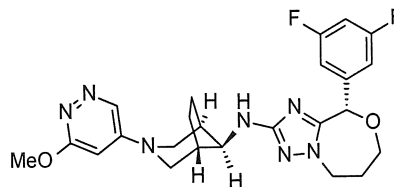
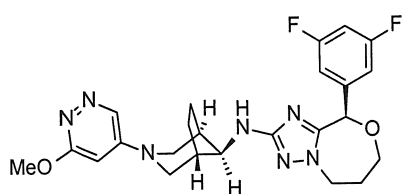


Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(2,4-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-5** và (1R,5S,8S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-1**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 19,7 mg, MS (ES+) m/z : 468,3 [(M+H)⁺] và 18,3 mg, MS (ES+) m/z : 468,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 11 và 12

(9R)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo
[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin
và

(9S)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo
[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

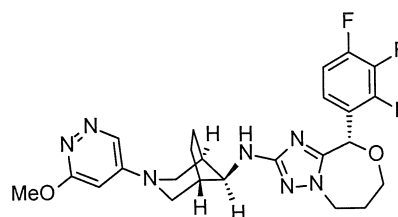
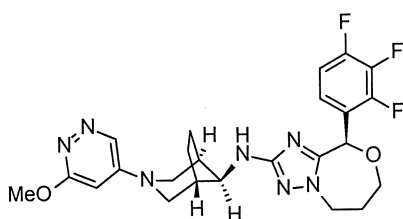


Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(3,5-diflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-6** và (1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 17,3 mg, MS (ES+) m/z : 484,3 [(M+H)⁺] và 18,9 mg, MS (ES+) m/z : 484,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 13 và 14

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin
và

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



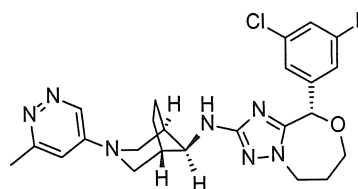
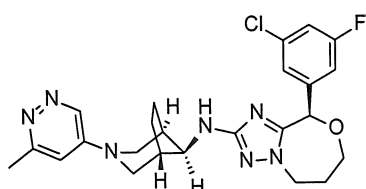
Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-7** và (1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 12,2 mg, MS (ES+) m/z : 502,3 [(M+H)⁺] và 16,9 mg, MS (ES+) m/z : 502,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 15 và 16

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

và

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



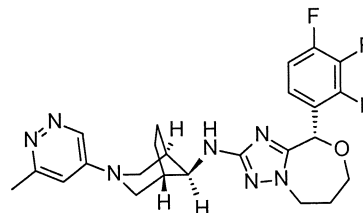
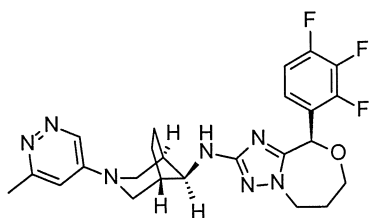
Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-3** và (1R,5S,8S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-4**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 102 mg, MS (ES⁺) *m/z*: 484,3 [(M+H)⁺] và 82,9 mg, MS (ES⁺) *m/z*: 484,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 17 và 18

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

và

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



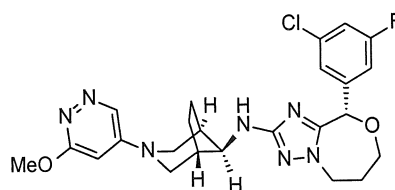
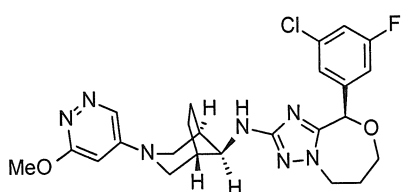
Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-7** và (1R,5S,8S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-4**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới

dạng chất rắn màu trắng tương ứng 17 mg, MS (ES+) m/z : 486,3 [(M+H)⁺] và 16 mg, MS (ES+) m/z : 486,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 19 và 20

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin
và

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

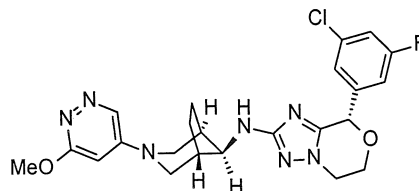
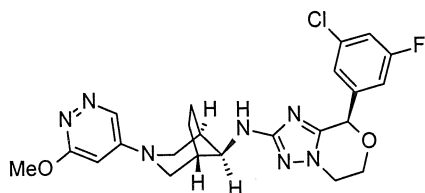


Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-3** và (1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 37 mg, MS (ES+) m/z : 500,3 [(M+H)⁺] và 40 mg, MS (ES+) m/z : 500,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 21 và 22

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin
và

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin



Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin **5-2** và (1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 37 mg, MS (ES+) m/z : 500,3 [(M+H)⁺] và 40 mg, MS (ES+) m/z : 500,3 [(M+H)⁺].

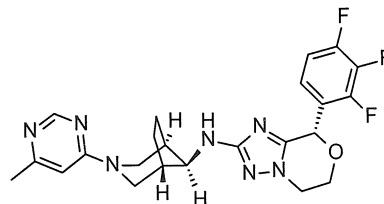
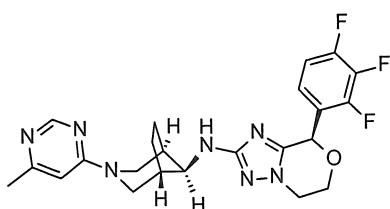
metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 39 mg, MS (ES+) m/z : 486,3 [(M+H)⁺] và 36 mg, MS (ES+) m/z : 486,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 23 và 24

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin

và

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin



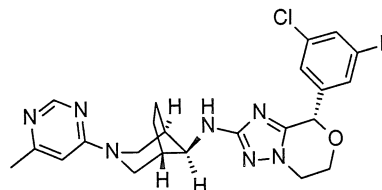
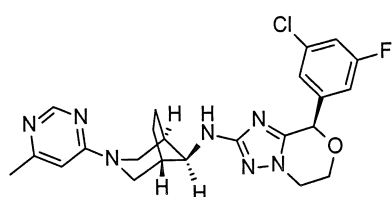
Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin **5-1** và (1R,5S,8S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-1**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 21 mg, MS (ES+) m/z : 472,3 [(M+H)⁺] và 25 mg, MS (ES+) m/z : 472,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 25 và 26

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin

và

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin

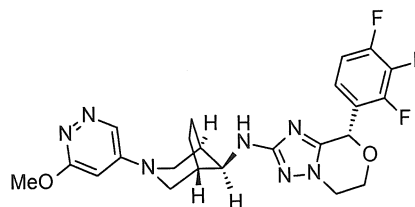
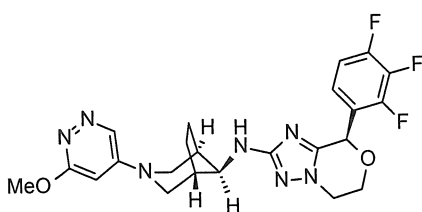


Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin **5-2** và (1R,5S,8S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-1**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 8 mg, MS (ES+) m/z : 470,2 [(M+H)⁺] và 9 mg, MS (ES+) m/z : 470,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 27 và 28

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin
và

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin

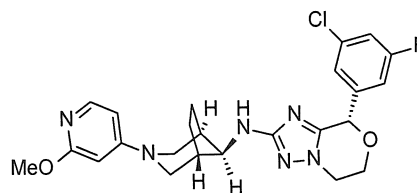
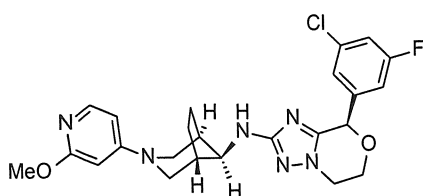


Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin **5-1** và (1R,5S,8S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-3**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 26 mg, MS (ES+) m/z : 488,3 [(M+H)⁺] và 26 mg, MS (ES+) m/z : 488,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 29 và 30

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin
và

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin



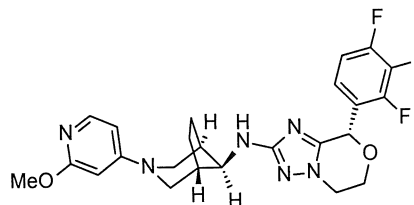
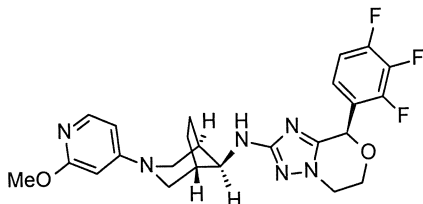
Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin **5-2** và (1R,5S,8S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-2**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 13 mg, MS (ES+) m/z : 486,3 [(M+H)⁺] và 14 mg, MS (ES+) m/z : 486,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 31 và 32

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin

và

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin



Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin **5-1** và (1R,5S,8S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-2**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 19 mg, MS (ES+) m/z : 488,3 [(M+H)⁺] và 21 mg, MS (ES+) m/z : 488,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 33 và 34

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

và

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



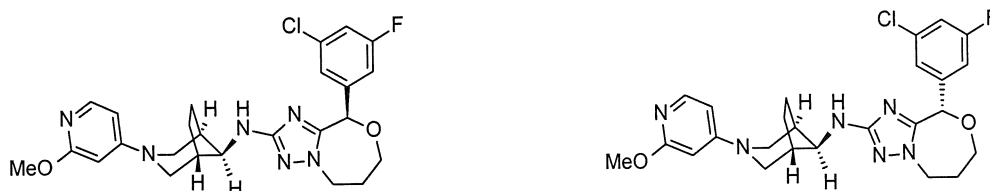
Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-3** và (1R,5S,8S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-1**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 34 mg, MS (ES+) m/z : 484,3 [(M+H)⁺] và 33 mg, MS (ES+) m/z : 484,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 35 và 36

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

và

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



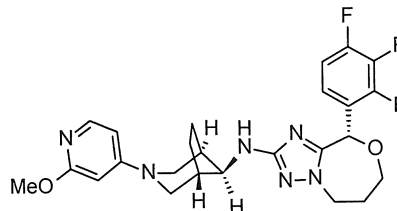
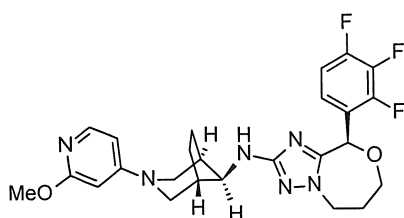
Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-3** và (1R,5S,8S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-2**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 26 mg, MS (ES+) m/z : 499,3 [(M+H)⁺] và 25 mg, MS (ES+) m/z : 499,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 37 và 38

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

và

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



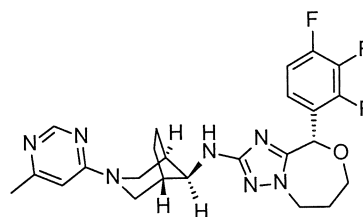
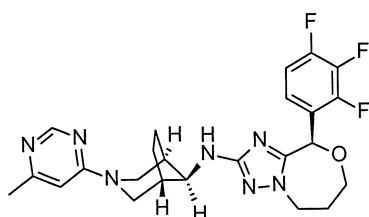
Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-7** và (1R,5S,8S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-2**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng tương ứng 28,3 mg, MS (ES+) m/z : 501,3 $[(M+H)^+]$ và 26 mg, MS (ES+) m/z : 501,3 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 39 và 40

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin

và

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin



Ghép cặp kiểu Buchwald sử dụng quy trình chung 1, giữa 2-brom-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin **5-7** và (1R,5S,8S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin **6-1**, sau đó phân tách đồng phân đối quang bằng HPLC bất đối xứng pha đảo thu được sản phẩm ở đề mục dưới

dạng chất rắn màu trắng tương ứng 50 mg, MS (ES+) m/z : 486,3 [(M+H)⁺] và 41 mg, MS (ES+) m/z : 486,3 [(M+H)⁺].

2) Ví dụ sinh học

2.1) Quy trình thử nghiệm: Thử nghiệm γ -secretaza

Tế bào H4 u thần kinh đệm của người biểu hiện quá mức APP695 của người với đột biến kép Swedish (K595N/M596L) được phủ ở 30.000 tế bào/giếng/100 μ L trong đĩa 96 giếng trong IMDM chứa 10% FCS, 0,2 mg/L Hygromycin B và được ủ ở 37°C, 5% CO₂.

3-4 giờ sau khi phủ, hợp chất được pha loãng trong môi trường và 50 μ L được thêm vào ở dạng cô đặc gấp 1,5 lần để đạt được nồng độ cuối cùng. Việc ủ hợp chất được thực hiện trong 24 giờ. Liều cuối cùng thường nằm trong khoảng từ 4 μ M xuống đến 0,0013 μ M trong bước bán log thu được đường cong phản ứng liều tám điểm.

Đối chứng thích hợp chỉ sử dụng dung môi và hợp chất tham chiếu được áp dụng đối với thử nghiệm này. Nồng độ cuối cùng của Me₂SO là 0,4%.

Sau khi ủ ở 37°C, 5% CO₂, chất nổi bề mặt được định lượng A β 42 được tiết ra bằng kit thử nghiệm AlphaLisa (Human Amyloid beta 1-42 Kit: Cat# AL203C, Perkin Elmer). 20 μ L chất nổi bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào được chuyển đến đĩa thử nghiệm. Sau đó 10 μ L hỗn hợp kháng thể bắt được ghép cặp AlphaLisa và kháng thể phát hiện biotinyl được thêm vào và được ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng đồng thời lắc nhẹ đĩa thử nghiệm. Sau khi thêm 20 μ L hạt cho, đĩa thử nghiệm được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và lắc liên tục mà không tiếp xúc với ánh sáng trực tiếp. Sau đó đọc đĩa thử nghiệm trên máy đọc Paradigm AlphaLisa sử dụng chương trình sẵn có với độ rung ở 680 nm và độ phát xạ ở 570 nm.

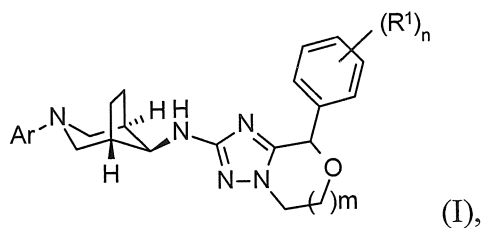
Sau đó sử dụng tín hiệu đo được để tính toán giá trị IC₅₀ đối với việc ức chế sự tiết A β 42 bằng phân tích hồi quy phi tuyến tính sử dụng XLfit phần mềm 5.3 (từ IDBS company).

2.2) Kết quả

Bảng dưới đây thể hiện dữ liệu đối với tất cả các hợp chất ức chế tiết A β 42:

Ví dụ	A β 42 IC ₅₀ (μ M)	Ví dụ	A β 42 IC ₅₀ (μ M)
1	0,0847	20	0,0345
2	0,0511	21	0,0166
3	0,0874	22	0,0718
4	0,0762	23	0,0597
5	0,0477	24	0,0789
6	0,0623	25	0,0208
7	0,0433	27	0,0774
8	0,0749	28	0,0959
9	0,0217	29	0,0112
10	0,0718	31	0,0520
11	0,0221	33	0,0109
12	0,0723	34	0,0196
13	0,0218	35	0,00658
14	0,0451	36	0,0129
15	0,0239	37	0,0157
16	0,0626	38	0,0127
17	0,0823	39	0,0439
19	0,0132	40	0,0192

1. Hợp chất có công thức (I):

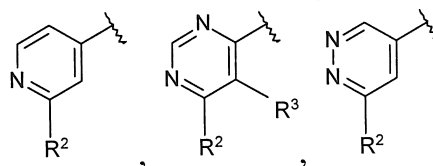


R¹ là halogen, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bởi halogen, alkoxy thấp, hoặc alkoxy thấp được thế bởi halogen,

m bảng 1 hoặc 2;

n bằng 1, 2 hoặc 3;

Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ:

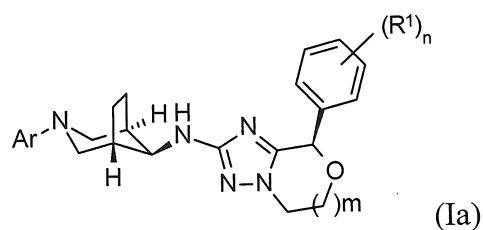


R² là hydro, halogen, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc alkoxy thấp;

R^3 là hydro hoặc halogen;

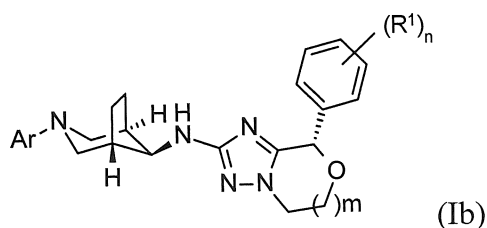
hoặc muối được dùng của chúng.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia):



trong đó R^1 , m , n và Ar được xác định như ở điểm 1.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ib):



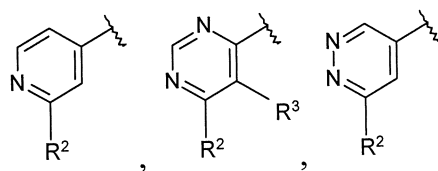
trong đó R^1 , m , n và Ar được xác định như ở điểm 1.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là halogen.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là flo hoặc clo.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó n bằng 2 hoặc 3.

7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, trong đó hợp chất này được chọn từ:

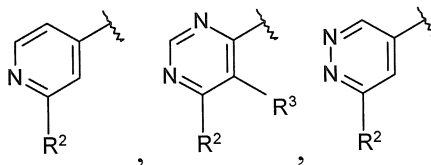


trong đó:

R^2 là alkyl thấp hoặc alkoxy thấp;

R^3 là hydro.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, trong đó hợp chất này được chọn từ:



trong đó:

R^2 là methyl hoặc metoxy;

R^3 là hydro.

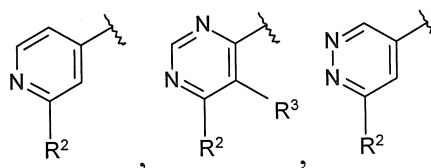
9. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^1 là halogen;

m bằng 1 hoặc 2;

n bằng 2 hoặc 3;

Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ



trong đó:

R^2 là alkyl thấp hoặc alkoxy thấp;

R^3 là hydro.

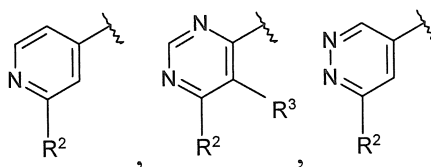
10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^1 là flo hoặc clo,

m bằng 1 hoặc 2;

n bằng 2 hoặc 3;

Ar là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, được chọn từ:



trong đó:

R² là metyl hoặc metoxy;

R³ là hydro.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(9R)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(2,3-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(2,4-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3,5-diflophenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-8-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(2-methoxy-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

hoặc muối được dụng của chúng.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metoxypyridazin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8R)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(8S)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-8-(2,3,4-triflophenyl)-6,8-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9S)-9-(3-clo-5-flo-phenyl)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

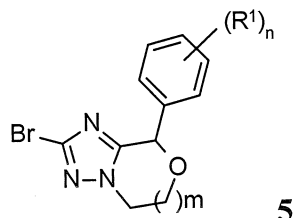
(9S)-N-[(1R,5S)-3-(2-metoxi-4-pyridyl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

(9R)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

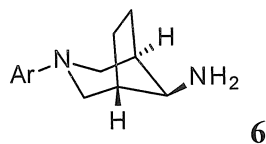
(9S)-N-[(1R,5S)-3-(6-metylpyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-9-(2,3,4-triflophenyl)-5,6,7,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-amin;

hoặc muối được dụng của chúng.

13. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất **5**:



phản ứng với amin **6**



trong đó Ar, R¹, n và m là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12,

để tạo ra hợp chất có công thức (I) đã nêu, và nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành muối dược dụng của chúng.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, khi được sản xuất theo quy trình theo điểm 13.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và 14 và chất mang không có tác dụng trị liệu.